

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Южный федеральный университет»

На правах рукописи



ИВАНОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЯЖЕСТЬЮ
ТЕЧЕНИЯ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

1.5.7. Генетика
Диссертация
на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, профессор
Шкурат Татьяна Павловна

Ростов-на-Дону

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Эпидемиология и клиническая вариабельность COVID-19.....	17
1.2 Клинико-демографические и соматические факторы риска тяжелого течения COVID-19.....	22
1.3 Генетические предикторы неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции.....	24
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1 План исследования.....	49
2.2 Анализ публичных баз генетических вариантов	50
2.3 Распределение пациентов на основе клинических критериев	51
2.4 Функциональная характеристика изученных генетических локусов.....	53
2.5 Методы молекулярно-генетического генотипирования	56
2.5.1 Выделение геномной ДНК из образцов крови.....	56
2.5.2 Генотипирование изучаемых аллельных вариантов методом аллель- специфической ПЦР	56
2.6. Методы исследования биохимических показателей сыворотки крови.....	58
2.7 Статистический анализ.....	58
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	60
3.1 Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19	60
3.2 Сравнительный анализ основных биохимических показателей в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 в постморбидный период.....	68
3.3 Анализ роли полиморфных локусов генов у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19.....	71
3.3.1 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена <i>IL-6</i> группах пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19	72
3.3.2 Изучение особенностей распределения генотипов и аллельных вариантов генов <i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>CYP1A2</i> и <i>CYP3A4</i> у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19	76

3.3.3 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена <i>CYP3A4</i> rs2740574 в группах пациентов с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции.....	91
3.3.4 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена тирозинкиназы 2 rs 11085727	95
3.3.5. Анализ распределения генотипических и аллельных частот генов <i>miR-146a</i> rs2910164 и <i>miR-155</i> rs767649 у пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19.....	99
3.4 Анализ межгенных взаимодействий генетических вариантов генов <i>IL-6</i> rs1800795, <i>TYK2</i> rs 11085727, <i>CYP2D</i> (rs1065852; rs3892097), <i>CYP3A5</i> rs 776746, <i>CYP1A2</i> rs2069522, <i>CYP3A4</i> (rs28371759; rs2740574) у пациентов с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции.....	108
3.5 Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов <i>TYK2</i> rs 11085727, <i>miR-146a</i> rs2910164 и <i>miR-155</i> rs767649 у пациентов с легкой и тяжелой степенью коронавирусной инфекции COVID-19	113
3.6 Многофакторный анализ	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ВЫВОДЫ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ -аспартатаминотрансфераза

ВОЗ -Всемирная организация здравоохранения

ГБ -гипертоническая болезнь

ДИ -доверительный интервал

ИБС -ишемическая болезнь сердца

ИМТ -индекс массы тела

КТ -компьютерная томография

ЛДГ -лактатдегидрогеназа

ЛПВП -липопротеиды высокой плотности

мРНК -матричная РНК

ОР -отношение шансов

ОРДС -острый респираторный дистресс-синдром

ПЦР -полимеразная цепная реакция

РААС -ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД -сахарный диабет

ЧСС -частота сердечных сокращений

ACE2 -ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2)

AUC -площадь под кривой (area under the curve)

COVID-19 -коронавирусная инфекция 2019 года (Coronavirus disease 2019)

CRISPR - короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

CYP- P450 -система цитохромов P450

GWAS -полногеномные исследования ассоциаций (Genome-Wide Association study)

HbA1c -гликированный гемоглобин

HWE -равновесие Харди–Вайнберга (Hardy–Weinberg equilibrium)

IgA -иммуноглобулин класса А

IgG -иммуноглобулин класса G

JAK-STAT -сигнальный путь Janus-киназ -сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции

MDR -алгоритм многомерного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction)

NPC1 -белок Ниманна–Пика типа C1

SARS-CoV-2 -тяжёлый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

SNP -однонуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism)

SpO₂ -насыщение крови кислородом

TLR -Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors)

TMEM41B -трансмембранный белок 41B

TYK2 -тирозинкиназа 2

VMP1 -белок 1, ассоциированный с мембраной вакуолей

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, стала одним из наиболее серьезных вызовов для мирового здравоохранения в XXI веке (World Health Organization, 2020). Для коронавирусной инфекции COVID-19 характерен широкий спектр клинических проявлений, который варьируется от бессимптомных или слабо выраженных инфекций до тяжелой пневмонии, дыхательной недостаточности и смерти (Anastassopoulou et al., 2020; Scherger et al., 2025).

Такие факторы риска, как возраст, сопутствующие заболевания, курение, нарушение липидного обмена оказывают существенное влияние на течение COVID-19. Но ни один из этих факторов не позволяет в полной мере объяснить различия в клинических проявлениях инфекции. (Кантемирова и др., 2022). В связи с этим всё большее внимание исследователей привлекают генетические факторы хозяина, которые стали ключевыми детерминантами клинического спектра COVID-19, влияя не только на восприимчивость к инфекции и тяжесть заболевания, но и на потенциальную защитную реакцию у отдельных лиц (Beuren et al., 2025).

Понимание генетических факторов, определяющих тяжесть заболевания, является ключевым для разработки персонализированной терапии и улучшения прогноза COVID-19 (Dieter et al., 2022).

В патогенезе критических состояний при COVID-19 центральное место занимает дисрегуляция иммунного ответа, проявляющаяся в виде «цитокинового шторма» (Bhaskar et al., 2020).

Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов и играет ключевую роль в цитокиновом шторме (Bhaskar et al., 2020). Полиморфизм rs1800795 (G>C), расположенный в промоторной области гена *IL-6*, влияет на его транскрипционную активность и, следовательно, на уровень продукции

IL-6 (Fishman et al., 1998, Khafaei et al., 2023). Вариации в этом локусе могут оказывать значительное влияние на системный воспалительный профиль и клинические исходы COVID-19 (Deng et al., 2024).

Ген *TYK2* (тирозинкиназа 2), кодирующий тирозинкиназу 2, является еще одним геном, играющим важную роль в регуляции иммунного ответа против инфекционных заболеваний, в частности, COVID-19 (Zabihi et al., 2023). Согласно данным крупномасштабных исследований GWAS его локусы были ассоциированы с критическим течением COVID-19. (Pairo-Castineira et al., 2021; Ellinghaus et al., 2020).

МикроРНК, в частности miR-155, являются посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов, вовлеченными в модуляцию иммунного ответа и воспаления (Mahesh et al., 2019). Было показано, что микроРНК влияют на экспрессию генов, связанных как с провоспалительными, так и с противовоспалительными реакциями (Kebriaei et al., 2025). Кроме того, недавние данные указывают на значительное снижение уровня циркулирующей miR-155 у пациентов с тяжелым COVID-19, что коррелирует с повышенной смертностью (Kassif-Lerner et al., 2022). Этот факт подчеркивает её важность в прогнозировании тяжелых форм инфекции COVID-19.

Параллельно с иммуногенетическими факторами, актуальным остается вопрос фармакогенетического сопровождения терапии. Использование широкого спектра лекарственных средств требует учета генетических особенностей ферментов метаболизма, в частности цитохромов P450 (CYP) (Zanger et al., 2013). Генетические варианты в генах CYP (такие как *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP1A2*) могут значительно изменять фармакокинетику препаратов, используемых в терапии COVID-19 (Lim et al., 2023), влияя на их эффективность, безопасность и, как следствие, на клинический исход заболевания.

Прогнозирование тяжести COVID-19 остается одной из нерешенных проблем клинической практики. Перспективным направлением ее решения является выявление генетических маркеров, ассоциированных с неблагоприятным тече-

нием инфекции. Изучение полиморфных вариантов генов, контролирующих воспалительный ответ (*TYK2*, *IL-6*, *miR-155*, *miR-146a*) и лекарственный метаболизм (гены системы цитохрома), позволяет расширить представления о патогенезе заболевания и разработать инструменты стратификации пациентов для своевременной коррекции терапевтической тактики.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день в мире накоплен значительный объем данных о генетических локусах, ассоциированных с коронавирусной инфекцией COVID-19. Международные консорциумы, такие как «The COVID-19 Host Genetics Initiative», в ходе полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) идентифицировали ряд локусов, связанных с критическим течением болезни, включая регион гена *TYK2* (Ellinghaus et al., 2020; Pairo-Castineira et al., 2021). Однако большинство этих работ сфокусировано на функциональных вариантах, в то время как роль других значимых полиморфных локусов, включая rs11085727 гена *TYK2*, остается менее освещенной и требует уточнения в различных этнических группах.

Роль полиморфизма rs1800795 гена *IL-6* активно изучалась в контексте хронических воспалительных заболеваний (Fishman et al., 1998). С началом пандемии появились работы, связывающие этот локус с тяжестью COVID-19 (Aladawy et al., 2022), однако результаты остаются неоднозначными и требуют дальнейшего подтверждения. Генетическая составляющая регуляции микроРНК (в частности, полиморфизм rs767649 гена *miR-155*) в контексте COVID-19 на данный момент изучена лишь фрагментарно, несмотря на установленный биомаркерный потенциал самой *miR-155* (Kassif-Lerner et al., 2022; Mahesh et al., 2019).

В отечественной науке существенный вклад в понимание генетических факторов риска развития COVID-19 внесли работы группы О.С. Глотова и А.С. Глотова (2021), в которых на примере жителей Санкт-Петербурга была показана значимость генетической компоненты в патогенезе инфекции. Вопросы фармакогенетики цитохромов P450 детально разрабатываются (Zanger et al., 2013), и их роль в

метаболизме препаратов для лечения COVID-19 активно исследуется (Lim et al., 2023).

Однако, несмотря на эти достижения, ощущается выраженный дефицит исследований, которые бы одновременно оценивали вклад как иммуногенетических маркеров (*TYK2*, *IL-6*, микроРНК), так и фармакогенетических локусов (*CYP*) в предрасположенность к тяжелому течению COVID-19. Остается нерешенным вопрос о синергичном влиянии данных генетических вариантов на риск неблагоприятного исхода. Также на сегодняшний день недостаточно данных по частотам и ассоциациям указанных локусов в специфических региональных выборках РФ, что и определило направление данного диссертационного исследования.

Объект и предмет исследования

Материалом исследования служили образцы периферической крови пациентов с COVID-19. Рекрутинг пациентов осуществлялся в период с 12.03.2021 г по 15.01.2022 г. в период циркуляции исходных (более патогенных) вариантов SARS-CoV-2 (включая штамм «дельта») и до повсеместного распространения штамма «омикрон», характеризующегося изменённой вирулентностью. На момент включения пациентов в исследование массовая вакцинация населения против COVID-19 в Российской Федерации ещё не проводилась, что позволило исключить влияние поствакцинального иммунитета на тяжесть течения заболевания.

Исследование проводилось в постморбидный период (не менее 2х месяцев после заболевания). Для участия в исследовании в медицинский центр «Наука» обратился 451 пациент. Критерием включения в исследование было наличие антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, иммуноглобулинов G. Для проведения дальнейшего исследования было отобрано 217 пациентов. Добровольное информированное согласие было получено от всех участников исследования. Участники были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести симптомов (113 пациентов с легкой и 104 с тяжелой формой COVID-19). Группы исследования были классифици-

рованы в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)).

Предмет исследования - генетические полиморфные локусы белок-кодирующих генов: *IL-6* rs1800795, *TYK2* rs 11085727, гены микроРНК *miR-146a* rs2910164 и *miR155* rs767649, а также генов системы цитохромов *CYP450*: *CYP2D* rs1065852, *CYP2D6* rs3892097, *CYP3A5* rs 776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* rs28371759, *CYP3A4* rs2740574.

Цель исследования

Изучить ассоциацию полиморфных локусов генов, участвующих в иммунном ответе (*IL-6*, *TYK2*), генов микроРНК (*miR-146a*, *miR-155*) и генов системы цитохромов P450 (*CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP3A4*), а также их межгенных взаимодействий с риском тяжёлого течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить демографические и биохимические показатели, коморбидные состояния в группах пациентов с легкой и тяжелой степенью коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Оценить вклад генетических вариантов генов ферментов цитохромов P-450 *CYP2D6* (rs1065852 и rs3892097), *CYP3A5* rs776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* (rs28371759 и rs2740574) в патогенез коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с различной тяжестью течения заболевания.
3. Исследовать ассоциацию генетических вариантов гена *TYK2* rs 11085727 и *IL-6* rs1800795, участвующих в регуляции воспалительных процессов у пациентов с различной тяжестью течения COVID-19.
4. Исследовать распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов генов микроРНК: *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 и изучить их ассоциации с тяжестью течения инфекции COVID-19.

5. Изучить межгенные взаимодействия между полиморфными локусами исследованных генов и определить модели, ассоциированные с изменением риска развития тяжелой формы COVID-19.

Научная новизна работы

Впервые для популяции жителей Ростовской области получены сведения, характеризующие вклад полиморфных локусов генов системы цитохромов P450, иммунного ответа и микроРНК в развитие тяжёлых форм COVID-19.

Установлено, что полиморфный локус *IL-6* rs1800795 связан с риском тяжёлого течения COVID-19 у жителей Ростовской области. Полученные результаты дополняют современные представления о значении генетической вариабельности медиаторов воспаления в формировании клинических проявлений инфекции и подтверждают роль наследственных факторов в определении тяжести заболевания.

Впервые установлена ассоциация полиморфного локуса *CYP3A4* rs2740574 с тяжёлым течением COVID-19, что свидетельствует о возможной роли генетически детерминированных особенностей биотрансформации в развитии тяжёлых форм заболевания.

Впервые на исследуемой выборке пациентов с COVID-19 различной степени тяжести охарактеризованы межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов иммунного ответа, системы цитохромов P450 и микроРНК. Выявлены две генетические модели, ассоциированные с развитием тяжёлого течения COVID-19. Первая модель включает четыре полиморфных локуса (*IL-6* rs1800795, *CYP2D6* rs1065852, *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746), вторая объединяет три локуса (*TYK2* rs11085727, *miR146a* rs2910164 и *miR155* rs767649). Показано, что соответствующие комбинации генотипов сопровождаются увеличением вероятности тяжёлого течения заболевания. Выявленные модели могут быть использованы в качестве основы для генетической стратификации риска развития тяжёлых форм COVID-19.

Теоретическая значимость и практическая ценность работы

Результаты исследования дополняют существующие представления о генетических детерминантах, влияющих на клинический исход коронавирусной инфекции в популяции Ростовской области. В работе уточнён вклад полиморфных локусов генов иммунного ответа, системы цитохромов P450 и микроРНК в межиндивидуальную вариабельность клинического течения коронавирусной инфекции. Полученные результаты показывают, что развитие тяжёлых форм COVID-19 связано не только с отдельными генетическими вариантами, но и с их сочетанным действием в составе межгенных комбинаций. Наши данные дополняют современные представления о полигенной природе тяжёлого течения заболевания и роли взаимодействия генов воспалительного ответа, цитокиновой сигнализации, микроРНК-опосредованной регуляции и биотрансформации в патогенезе инфекции.

В рамках работы сформирована и обобщена в специализированной базе данных информация о показателях углеводного, липидного, белкового обменов, иммунном статусе, а также распределении аллелей и генотипов изученных полиморфных вариантов (свидетельство о регистрации № 2023621540). Разработанный ресурс содержит сведения о генетических особенностях больных COVID-19 с лёгким и тяжёлым течением заболевания в регионе. Данная база может выступать в качестве источника для построения алгоритмов прогноза течения COVID-19, основанных на сочетании комбинации генетических и клинико-лабораторных параметров.

Установленные ассоциации полиморфных локусов генов цитохромов P450 с тяжестью инфекции обосновывают целесообразность фармакогенетического консультирования пациентов с COVID-19 при назначении лекарственных препаратов, метаболизм которых зависит от данных ферментов.

Выявленные генетические маркеры и высокорисковые межгенные комбинации, ассоциированные с тяжёлым течением COVID-19, представляют интерес для разработки молекулярно-генетических подходов к стратификации пациентов по риску неблагоприятного течения заболевания. Их использование в составе специализированных панелей может быть перспективным для индивидуальной оценки вероятности развития тяжёлых форм инфекции.

Работа соответствует национальному проекту «Новые технологии сбережения здоровья», поскольку она направлена на повышение результативности медицинских исследований и разработок, создание условий для внедрения их результатов, развитие превентивной медицины и технологий долголетия. Вклад проекта заключается в формировании научной основы для создания лекарственных платформ нового поколения, ориентированных на персонализированную и патогенетически обоснованную терапию инфекционных заболеваний.

Методология и методы исследования

В данное исследование было включено 217 пациентов Ростовской области, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. Участники были разделены на две группы: 113 пациентов с лёгким течением инфекции и 104 пациента с тяжёлой формой COVID-19.

Молекулярно-генетический этап исследования выполнялся в Академии биологии и медицины им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета в 2022-2025 гг. В качестве биологического материала использовали лейкоциты периферической крови, из которых сорбентным методом выделяли тотальную ДНК. Генотипирование полиморфных локусов генов *CYP2D6* (rs1065852, rs3892097), *CYP3A4* (rs28371759, rs2740574), *CYP3A5* (rs776746), *CYP1A2* (rs2069522) и *IL6* (rs1800795) проводили методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих наборов (ООО НПК «СИНТОЛ», Россия) на приборе QuantStudio™ 5 (Applied Biosystems, США). Генотипирование полиморфного локуса rs11085727 гена *TYK2* выполняли методом анализа длины рестрикционных фрагментов с использованием рестриктазы *AluI*. Измерения биохимических показателей крови в исследуемых группах проводили с использованием коммерческих наборов реагентов, соответствующих международным требованиям (Вектор-Бест, Новосибирск). Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM, Армонк, США). Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При сравнении количественных признаков между двумя независимыми группами

использовали t-критерий Стьюдента при соответствии данных нормальному распределению, либо U-критерий Манна–Уитни при отсутствии нормальности распределения. Анализ различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей проводили с применением критерия χ^2 Пирсона; при малом числе ожидаемых наблюдений использовали точный критерий Фишера. Проверку соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга осуществляли с помощью критерия χ^2 .

Оценку связи исследуемых генетических вариантов с тяжёлым течением COVID-19 проводили по величине отношения шансов (ОШ) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). Выявление возможных межгенных взаимодействий выполняли с использованием алгоритма MDR (многомерное снижение размерности, версия 3.0.2). Для контроля уровня ошибок при множественном тестировании применяли поправку Бонферрони; статистически значимыми считали различия при скорректированном значении $p < 0,05$. Дополнительно проводили пост-хок оценку статистической мощности исследования, при этом минимально допустимым уровнем считали значение 80%. Расчёты выполняли с использованием онлайн-калькулятора.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что к факторам, ассоциированным с тяжёлым течением COVID-19 у жителей Ростовской области, относятся возраст старше 50 лет, наличие сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, а также патология органов пищеварения.
2. Генетическая вариабельность генов, обеспечивающих регуляцию воспалительных реакций и процессы биотрансформации, вносит вклад в формирование генетической предрасположенности к тяжёлому течению COVID-19. Значимые ассоциации установлены для локусов *IL6* rs1800795 и *CYP3A4* rs2740574.
3. В формировании генетической предрасположенности к тяжёлому течению COVID-19 существенную роль играет сочетание полиморфных вариантов генов воспалительного ответа и биотрансформации (*IL6* rs1800795; *CYP2D6* rs1065852; *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746).

4. Межгенные взаимодействия полиморфных вариантов, вовлечённых в регуляцию цитокиновой сигнализации (*TYK2*) и микроРНК-опосредованных механизмов иммунного ответа (*miR155*; *miR146a*), вносят вклад в развитие тяжёлых форм COVID-19.

Степень достоверности и апробация результатов

Надёжность полученных результатов обеспечивается достаточным объёмом исследуемой выборки пациентов с COVID-19, использованием валидированных методов молекулярно-генетического тестирования, а также применением современных подходов к статистической обработке и интерпретации генетических данных. Результаты исследования были представлены на V Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости», г. Санкт-Петербург, (27-28 октября, 2022) ; XI Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика» (14 ноября 2023 года, г. Москва), Международном Конгрессе «VIII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 300-летию российской науки и высшей школы» (14-19 июня 2024 года, г. Саратов) ESHG 2023 56-я конференция Европейского общества генетики человека (European Society of Human Genetics). (10- 13 июня 2023 года, Глазго, Шотландия, Великобритания).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в выполнении всех основных этапов исследования. Самостоятельно проведены поиск, систематизация и критический анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых теме диссертации.

Автором выполнено формирование исследуемых групп пациентов в соответствии с клиническими фенотипами на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных. Самостоятельно проведены молекулярно-генетические исследования, включавшие выделение ДНК из образцов венозной крови, а также генотипирование полиморфных локусов генов, участвующих в регуляции воспалительного ответа (*IL-6 rs1800795*, *TYK2 rs11085727*), метаболизма ксенобиотиков (*CYP2D6 rs1065852* и *rs3892097*, *CYP3A5 rs776746*, *CYP1A2 rs2069522*, *CYP3A4 rs28371759* и

rs2740574) и микро РНК (*miR-146a* rs2910164, *miR-155* rs767649). Автором в полном объёме выполнены все этапы статистического анализа, включая обработку первичных данных и расчёт показателей генетических ассоциаций. Интерпретация выявленных закономерностей проводилась на основе сопоставительного анализа с результатами, представленными в актуальной научной литературе. Критическая оценка полученных выводов также осуществлялась лично соискателем. Диссертационная работа и автореферат написаны автором без привлечения сторонних соавторов.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ. Из них 5 статей опубликованы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ. Получено регистрационное удостоверение на базу данных.

Структура и объем диссертации

Общий объём диссертации составляет 171 страницу машинописного текста. Структура работы включает введение, аналитический обзор литературы, раздел с описанием материалов и применённых методов, главу, содержащую собственные результаты и их обсуждение, а также заключение, выводы и библиографический список. Библиография насчитывает 277 наименований. Иллюстративный материал представлен 19 таблицами и 42 рисунками.

Финансовая поддержка работы

Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки № FENW-2023-0018 «Изучение роли факторов эндогенной регуляции генов, а также сигнальных и эпигенетических механизмов повреждения и репарации клеток, участвующих в патогенезе социально-значимых болезней» (2023-2025).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и клиническая вариабельность COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала беспрецедентным вызовом для мирового здравоохранения в XXI веке. С момента выявления первых случаев заболевания в декабре 2019 года в Ухане и до официального завершения статуса пандемии ВОЗ в 2023 году, инфекция продемонстрировала уникальную эпидемиологическую динамику, обусловленную высокой контагиозностью вируса и постоянной эволюцией его генома (World Health Organization, 2023; Wiersinga et al., 2020).

Одной из характерных особенностей COVID-19 является выраженная неоднородность клинического течения. У одних пациентов инфекция не сопровождается клиническими проявлениями либо протекает в лёгкой форме, тогда как у других приводит к развитию тяжёлых осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром, септический шок и полиорганную недостаточность (Guan et al., 2020). Значительные различия в клинической картине заболевания рассматривается как одна из ключевых особенностей новой коронавирусной инфекции. Согласно обобщенным данным мета-анализов, примерно у 80% пациентов заболевание протекает в легкой или среднетяжелой форме, у 15% требуется оксигенотерапия в условиях стационара, и около 5% пациентов нуждаются в интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких (Wu et al., 2020; Stokes et al., 2020).

Эволюционная динамика и генетическая вариабельность вариантов вируса SARS-CoV-2

С момента идентификации возбудителя COVID-19 в Ухане (Китай) в конце 2019 года, вирус SARS-CoV-2 претерпел значительную эволюцию, обусловленную накоплением мутаций в процессе репликации и селективным давлением со стороны иммунной системы популяции (Huang et al., 2020). Основным объектом

генетического мониторинга стал S-белок, ответственный за связывание с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и проникновение вируса в клетку хозяина (Harvey et al., 2021).

Всемирная организация здравоохранения классифицировала значимые варианты вируса как «варианты, вызывающие озабоченность» (Variants of Concern, VOC). Данные варианты вируса SARS-CoV-2 представлены в таблице 1.1

Таблица 1.1 Основные варианты SARS-CoV-2, вызывающие озабоченность (VOC)

Вариант (ВОЗ)	Линия (Pango)	Ключевые мутации в S-белке	Место и время первого обнаружения	Клинические и биологические особенности
Альфа	B.1.1.7	N501Y, P681H, del 69-70	Великобритания, сентябрь 2020	Повышение трансмиссивности на 40–70%; повышенный риск госпитализации и летальности (Davies et al., 2021).
Бета	B.1.351	K417N, E484K, N501Y	ЮАР, май 2020	Значительное ускользание от нейтрализующих антител (постковидных и поствакцинальных); снижение эффективности некоторых вакцин (Harvey et al., 2021).
Гамма	P.1	K417T, E484K, N501Y	Бразилия, ноябрь 2020	Сходен с вариантом Бета; высокая способность к повторному заражению; снижение эффективности вакцин.

Вариант (ВОЗ)	Линия (Pango)	Ключевые мутации в S-белке	Место и время первого обнаружения	Клинические и биологические особенности
Дельта	B.1.617.2	L452R, T478K, P681R	Индия, октябрь 2020	Наиболее патогенный: вдвое выше риск госпитализации; самая высокая вирусная нагрузка; сокращённый инкубационный период (Planas et al., 2021; Twohig et al., 2021).
Омикрон	B.1.1.529	>30 мутаций (в т.ч. E484A, Q493R, P681H)	ЮАР/Ботсвана, ноябрь 2021	Экстремальная трансмиссивность; выраженное иммунное ускользание; сниженная вирулентность (преимущественное поражение верхних дыхательных путей, реже - пневмонии) (Viana et al., 2022).

1. Исходный (уханьский) вариант и мутация D614G

Первоначальный вариант вируса, описанный в начале пандемии, характеризовался высокой патогенностью, но относительно умеренной трансмиссивностью по сравнению с последующими штаммами (Huang et al., 2020). Весной 2020 года доминирующим стал вариант с мутацией D614G в S-белке. Данная замена повысила стабильность вириона и эффективность инфицирования клеток, что привело к ускорению распространения вируса во всем мире (Harvey et al., 2021).

2. Вариант Альфа (B.1.1.7)

Впервые выявленный в Великобритании в сентябре 2020 года, штамм Альфа характеризовался наличием 17 значимых мутаций, включая N501Y в рецептор-

связывающем домене. Эта мутация значительно усилила аффинность вируса к рецептору ACE2, что привело к увеличению трансмиссивности на 40–70% и повышению риска тяжелого течения заболевания и летальности (Davies et al., 2021).

3. Варианты Бета (B.1.351) и Гамма (P.1)

Вариант Бета (ЮАР) и Гамма (Бразилия), появившиеся в конце 2020 года, содержали мутацию E484K, получившую название «мутация ускользания». Она позволила вирусу частично избегать нейтрализующего действия антител, сформированных после перенесенной инфекции исходным штаммом или вакцинации. Это поставило вопрос о необходимости адаптации вакцинных препаратов (Harvey et al., 2021).

4. Вариант Дельта (B.1.617.2)

Штамм Дельта, впервые обнаруженный в Индии в конце 2020 года, стал доминирующим во всем мире к середине 2021 года. Генетически он отличался мутациями L452R и P681R, которые обеспечили ему беспрецедентную на тот момент скорость распространения и способность вызывать более тяжелые формы заболевания с высокой вирусной нагрузкой (Planas et al., 2021). Именно в период доминирования Дельта-варианта была отмечена наибольшая частота госпитализаций в отделения интенсивной терапии (Majeed et al., 2023).

5. Вариант Омикрон (B.1.1.529) и его субварианты

Появление штамма Омикрон в ноябре 2021 года ознаменовало новый этап пандемии. Данный вариант характеризовался аномально большим количеством мутаций (более 30 только в S-белке), многие из которых ранее не встречались в комбинации (Viana et al., 2022). В результате вариант вируса Омикрон стал распространяться значительно быстрее всех предшествующих вариантов, имел способность заражать вакцинированных и переболевших лиц (Viana et al., 2022). Омикрон стал активнее поражать верхние дыхательные пути, что в ряде случаев приводило к менее тяжелому поражению легочной ткани по сравнению с вариантом Дельта, однако за счет массовости заболеваемости нагрузка на систему здравоохранения оставалась критической (Kassif-Lerner et al., 2022).

Фенотипы и классификация тяжести течения заболевания

В современной литературе принято выделять несколько основных клинических фенотипов COVID-19, основываясь на тяжести поражения респираторного тракта и вовлечении других систем органов. Согласно классификации ВОЗ и национальным рекомендациям, выделяют следующие формы течения (World Health Organization, 2023; Временные методические рекомендации МЗ РФ, 2023):

1. Бессимптомное и легкое течение. Характеризуется отсутствием специфических жалоб или наличием неспецифических симптомов (лихорадка, кашель, слабость, anosmia) без признаков вирусной пневмонии при визуализации. По данным Guan W.J. et al. (2020), легкие формы составляют большинство случаев, однако именно эта группа пациентов является основным резервуаром инфекции (Guan et al., 2020).

2. Среднетяжелое течение. Определяется наличием пневмонии, подтвержденной методами лучевой диагностики (компьютерная томография (КТ)-1; КТ-2), при сохранении сатурации кислорода (SpO_2) на уровне 94% на атмосферном воздухе. В этой фазе часто наблюдается активация системного воспалительного ответа (Berlin et al., 2020).

3. Тяжелое течение. Характеризуется развитием выраженной дыхательной недостаточности ($ЧДД > 30$ в минуту, $SpO_2 < 94\%$, индекс $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.) и прогрессирующим поражением легочной ткани (более 50% по данным КТ). На данном этапе ключевую роль в патогенезе начинает играть «цитокиновый шторм» - неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (IL-6) (Ragab et al., 2020).

4. Критическое течение. Включает развитие ОРДС, сепсиса, полиорганной недостаточности, включая острое повреждение почек и миокарда, и тромбоэмболических осложнений. Исследование Huang C. et al. (2020) показало, что критические состояния ассоциированы с крайне высокими уровнями маркеров воспаления и коагулопатии (Huang et al., 2020).

Помимо классификации по тяжести, исследователи выделяют специфические клинические фенотипы. На основании анализа больших данных выделяются

кластеры симптомов, среди которых значимое место занимает гастроинтестинальный тип (Sudre et al., 2021). С патофизиологической точки зрения выделяют гиперовспалительный фенотип, характеризующийся критическим уровнем цитокинемии (Manson et al., 2020), и тромботический фенотип, при котором ведущим механизмом повреждения легких и других органов является имунотромбоз и генерализованная коагулопатия (Becker, 2020). Такая вариабельность диктует необходимость поиска генетических предикторов, определяющих индивидуальную траекторию развития болезни у каждого конкретного пациента.

1.2 Клинико-демографические и соматические факторы риска тяжелого течения COVID-19

Изучение факторов, определяющих прогноз COVID-19, позволило выделить группу классических предикторов, наличие которых статистически значимо коррелирует с неблагоприятными исходами. К ним относятся демографические характеристики (возраст, пол) и антропометрические показатели (ИМТ), а также наличие фоновых соматических заболеваний.

Пожилой возраст признан наиболее мощным независимым предиктором тяжести и летальности при COVID-19. Согласно данным крупного когортного исследования «OpenSAFELY» (n=17 млн), риск смерти от COVID-19 у пациентов старше 80 лет в 20 раз выше, чем у лиц 50–59 лет (Williamson et al., 2020). Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов связывают с возрастными изменениями иммунной системы и хроническим низкоинтенсивным воспалением, создающими предпосылки для развития дисрегулируемого воспалительного ответа при инфицировании SARS-CoV-2 (Bajaj et al., 2021).

Многочисленные эпидемиологические данные указывают на гендерные различия в прогнозе заболевания: при сопоставимой частоте инфицирования, мужчины имеют в 1,5–2 раза более высокий риск госпитализации в отделения реанимации и летального исхода (Peckham et al., 2020). Это связывают с более высокой экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) у мужчин, а также с протективной ролью эстрогенов, которые модулируют активность врож-

денного и адаптивного иммунитета (Takahashi et al., 2020 (a)). Масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) существенно отягощают течение инфекции. Мета-анализ Popkin B.M. et al. (2020) показал, что у лиц с ожирением риск госпитализации выше на 113%, а риск смерти - на 48% (Popkin et al., 2020). Жировая ткань рассматривается как депо для вируса (из-за высокой экспрессии ACE2 в адипоцитах) и как эндокринный орган, продуцирующий провоспалительные адипокины. Это создает преморбидный фон для «цитокинового шторма» (Sattar et al., 2020).

Наличие хронических неинфекционных заболеваний формирует фенотип «уязвимого пациента». Гипертоническая болезнь (ГБ) является самой частой сопутствующей патологией (до 30-50% госпитализированных пациентов). Риск тяжелого течения при ГБ возрастает в 2,5-3 раза (Yang et al., 2020). Патогенетическая связь обусловлена дисфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эндотелиитом.

Гипергликемия нарушает фагоцитарную активность лейкоцитов и способствует гликированию белков, что облегчает проникновение вируса в клетки. Сахарный диабет 2 типа ассоциирован с увеличением риска летальности в 2,1 раза (Kumar et al., 2020). Пациенты с ИБС имеют сниженный кардиоваскулярный резерв. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает дополнительную нагрузку на миокард, что у пациентов с ИБС часто приводит к острому повреждению сердца и декомпенсации сердечной недостаточности (Richardson et al., 2020).

Следовательно, сочетание старшего возраста, мужского пола и метаболических нарушений формирует профиль пациента с максимально высоким риском критического течения заболевания.

Несмотря на установленные клинические факторы риска, значительная вариабельность течения заболевания у лиц одной возрастной группы без тяжелых сопутствующих патологий указывает на существенный вклад генетической составляющей хозяина в детерминацию тяжести COVID-19.

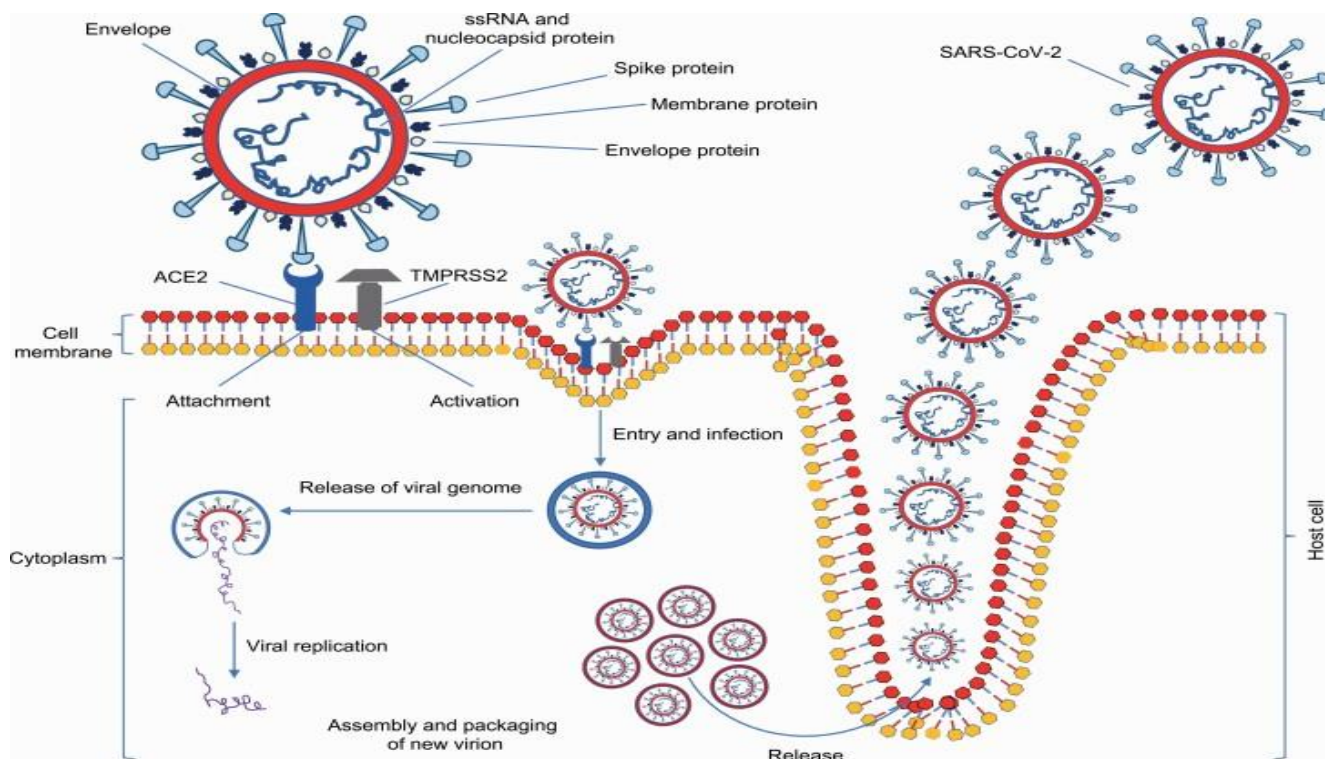
1.3 Генетические предикторы неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции

Клинические факторы риска не полностью объясняют вариабельность исходов заболевания. Данные близнецовых исследований и полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) указывают на то, что наследуемость тяжелых форм COVID-19 составляет от 30% до 50% (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2021). Генетический ландшафт восприимчивости к SARS-CoV-2 включает гены, ответственные за проникновение вируса (*ACE2*, *TMPRSS2*), систему интерферонов и гены медиаторов воспаления (Pairo-Castineira et al., 2021).

Молекулярные механизмы взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой хозяина

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина представляет собой ключевой этап патогенеза инфекции, во многом определяющий особенности ее клинического течения. Ключевым звеном инвазии является взаимодействие поверхностного S-белка вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2. Экспрессия гена *ACE2* выявляется в клетках различных органов и тканей, включая легкие, сосудистое русло и желудочно-кишечный тракт. Предполагается, что данная особенность может способствовать развитию системных проявлений инфекции COVID-19 (Hoffmann et al., 2020). После связывания вируса с рецептором, активация S-белка осуществляется сериновой протеазой *TMPRSS2*, которая обеспечивает последующее проникновение вирусного генома SARS-CoV-2 в клетку хозяина (Hoffmann et al., 2020). Генетические варианты генов *ACE2* и *TMPRSS2* могут влиять на уровень экспрессии соответствующих белков и эффективность инфицирования клеток SARS-CoV-2. После проникновения вируса в цитоплазму клеток пациента начинается активная репликация вирусной РНК и синтез вирусных белков, что приводит к формированию новых вирионов. Основные этапы жизненного цикла SARS-CoV-2 в клетке-хозяине, включая адсорбцию, проникновение, репликацию и экзоцитоз вирионов, схематично представлены на Рисунке 1.1 (Besaratina. 2021a). Кроме того, связывание вируса с *ACE2* приводит к снижению активности этого

фермента, что нарушает баланс в системе ренин-ангиотензин-альдостерон, способствуя накоплению ангиотензина II, обладающего мощным проинфламаторным и вазоконстрикторным действием (Gheblawi и др., 2020).



Схематическое изображение жизненного цикла SARS-CoV-2 и инфицирования клеток-хозяев. Шиповидный белок SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2 в клетках-хозяевах (т.е. прикрепление). Протеолитическая функция трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2) расщепляет шиповидный белок (т.е. активация), что позволяет проникнуть в клетку-хозяина и начать репликацию вируса, а затем высвободить инфекционный вирус в межклеточную среду. Это упрощенная схема чрезвычайно сложного жизненного цикла SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19 (Besaratini ., 2021a).

Рисунок 1.1- Основные этапы жизненного цикла SARS-CoV-2 в клетке-хозяине

Репликация SARS-CoV-2 представляет сложный многоэтапный процесс. В последние годы благодаря полногеномным CRISPR-скринингам (короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами) и исследованиям белок-белковых взаимодействий был выявлен широкий спектр генов человека, продукты которых необходимы для проникновения вируса в клетку, внутриклеточного транспорта вирусных компонентов, формирования репликационных комплексов и регуляции противовирусного иммунного ответа (рисунок 1.2) (Daniloski et al., 2021; Baggen et al., 2021).

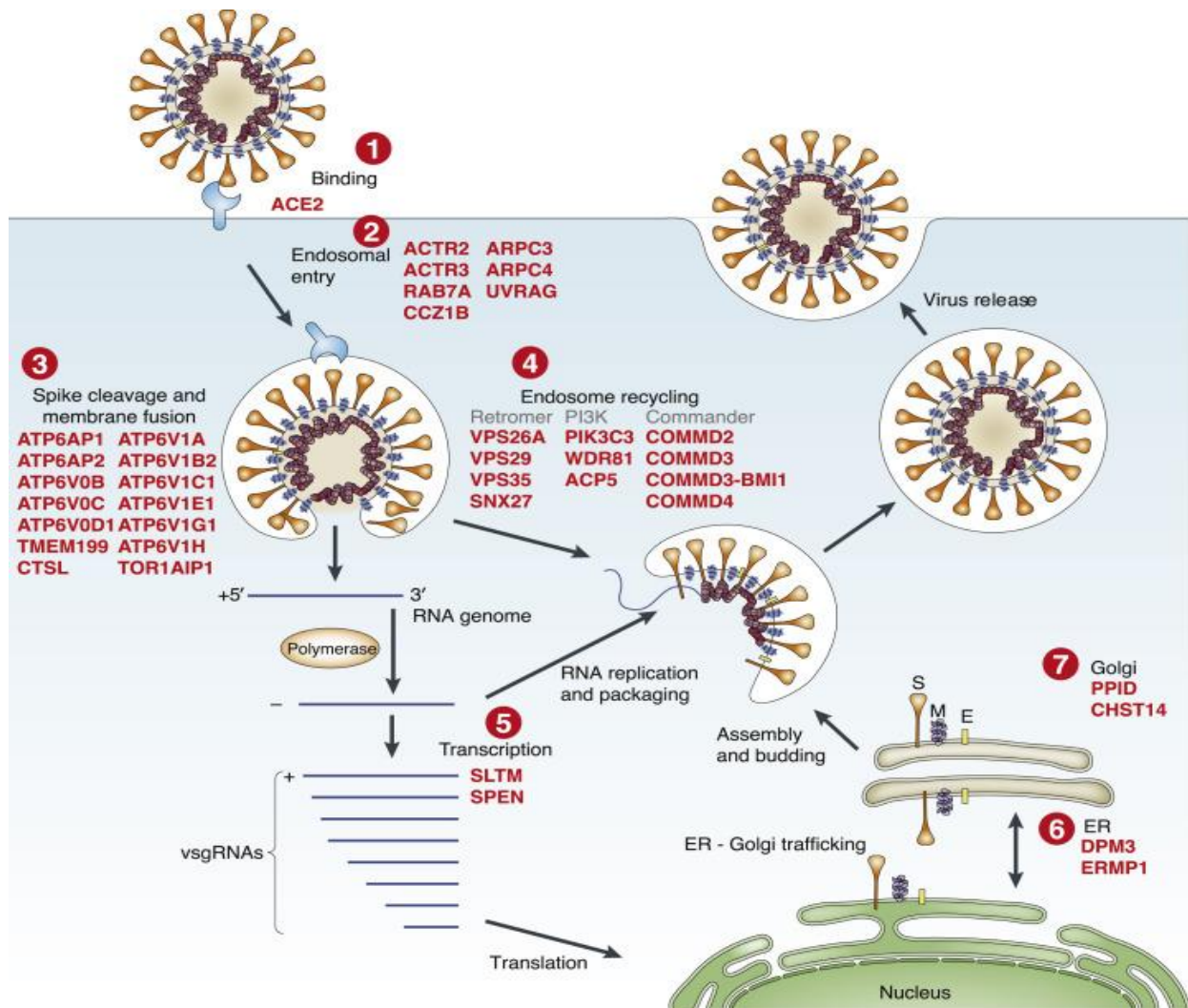


Схема стыковки, проникновения, высвобождения и транскрипции РНК-генома SARS-CoV-2, а также репликации, сборки и высвобождения вириона с выделением красным цветом генов хозяина, занимающих верхние позиции в CRISPR-скрининге. Все показанные гены входят в число 50 лучших генов (примерно 0,25% от всей библиотеки) в CRISPR-скрининге с низким MOI с использованием RRA. Адаптировано из работы [Du et al. \(2009\)](#). (Daniloski et al., 2021)

Рисунок 1.2- Гены, занимающие лидирующие позиции в результатах скрининга CRISPR, участвуют в ключевых элементах жизненного цикла вируса SARS-CoV-2.

После проникновения в клетку SARS-CoV-2 использует механизмы эндосомального транспорта для перемещения вирусных частиц и организации последующих этапов инфекционного процесса. Особое внимание привлекает ген *RAB7A*, кодирующий малую ГТФазу семейства Rab, участвующую в созревании поздних эндосом и регуляции внутриклеточного везикулярного транспорта. Эксперименталь-

ные исследования показали, что инактивация *RAB7A* приводит к снижению эффективности инфицирования клеток SARS-CoV-2 и сопровождается нарушением внутриклеточного распределения рецептора ACE2 (Daniloski et al., 2021). Важную роль в функционировании эндосомального аппарата также играет ген *CCZ1*, продукт которого участвует в регуляции комплекса Mon1-Ccz1, необходимого для созревания эндосом и лизосом. Нарушение работы данного комплекса существенно ограничивает способность вируса поддерживать эффективный инфекционный процесс (Baggen et al., 2021).

После выхода вирусного генома в цитоплазму клетки SARS-CoV-2 инициирует перестройку внутриклеточных мембран с образованием двухмембранных везикул, в пределах которых локализуются основные процессы репликации вирусной РНК. Считается, что формирование таких структур позволяет создать благоприятные условия для функционирования репликационно-транскрипционного комплекса и снизить вероятность распознавания вирусных нуклеиновых кислот факторами врожденного иммунитета (Roingeard et al., 2022).

В образовании данных мембранных компартментов участвует ряд белков хозяина, среди которых особый интерес представляют TMEM41B (трансмембранный белок 41B) и VMP1 (белок 1, ассоциированный с мембраной вакуолей). Эти белки вовлечены в процессы мембранного ремоделирования и аутофагии. Согласно результатам CRISPR-скринингов, нарушение функции TMEM41B приводит к значительному снижению восприимчивости клеток к SARS-CoV-2, что свидетельствует о его возможной роли в обеспечении эффективной репликации вируса (Trimarco et al., 2021; Baggen et al., 2021).

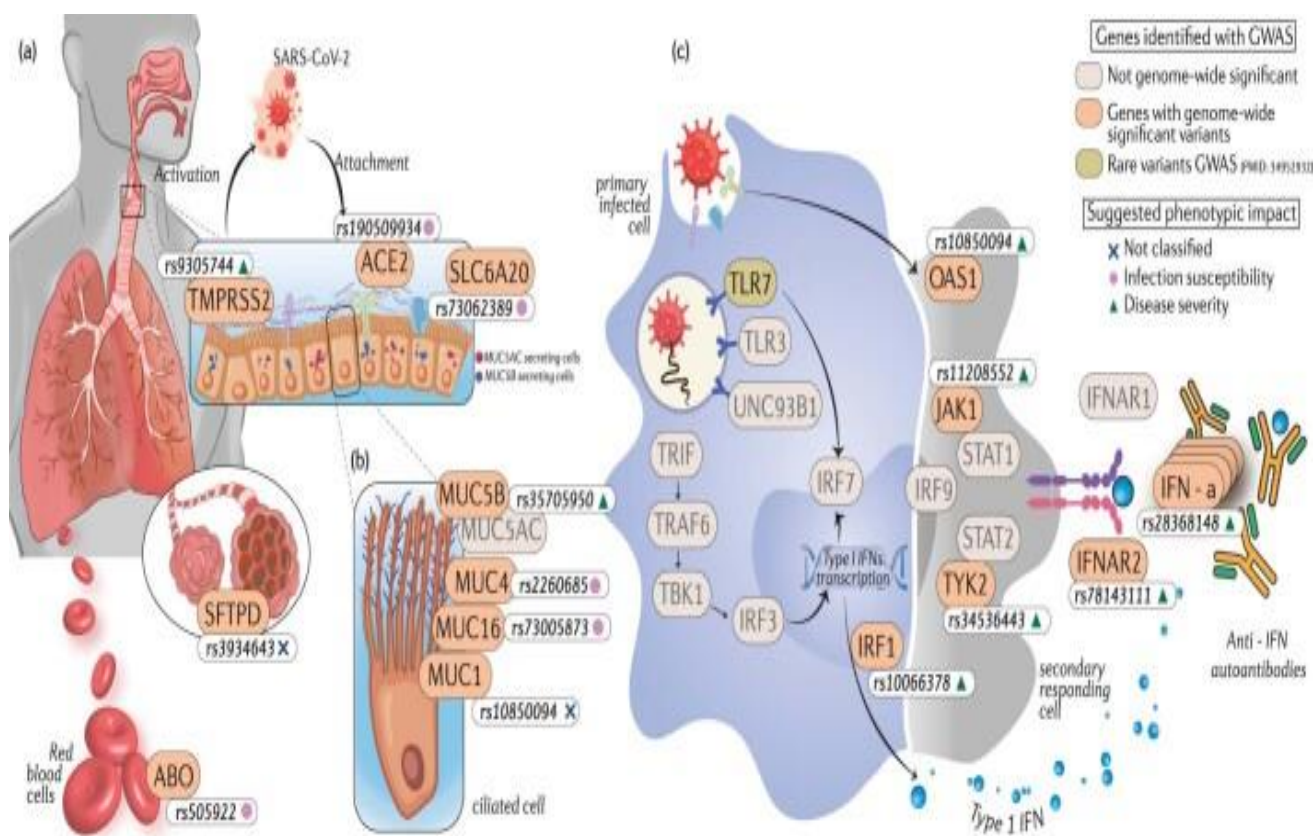
Кроме того, размножение SARS-CoV-2 сопровождается выраженными изменениями липидного обмена инфицированной клетки. Для образования мембранных структур, в которых происходит синтез вирусной РНК, а также для последующей сборки вирионов необходимы липиды и холестерин, которые активно используются вирусом (Abu-Farha et al., 2020; Kočar et al., 2021). В связи с этим внимание исследователей привлекли гены *NPC1* и *SCAP*, участвующие в регуляции внутриклеточного обмена холестерина (Wei et al., 2021).

Белок NPC1 (белок Ниманна-Пика типа C1) обеспечивает транспорт холестерина из эндолизосомальной системы в другие отделы клетки, тогда как SCAP контролирует активацию транскрипционных факторов семейства SREBP, регулирующих экспрессию генов липидного обмена. В ряде экспериментальных работ показано, что подавление активности NPC1 или SCAP сопровождается снижением эффективности репликации SARS-CoV-2 (Wei et al., 2021; Daniloski et al., 2021). Полученные результаты указывают на важную роль процессов метаболизма холестерина в поддержании жизненного цикла вируса.

Генетическая архитектура предрасположенности к тяжелому COVID-19

Наибольший объем данных о генетической предрасположенности к тяжелому течению COVID-19 получен благодаря полногеномным исследованиям ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS).

Результаты международных мета-анализов, выполненных в рамках проекта The COVID-19 Host Genetics Initiative, показали, что риск развития тяжелых форм заболевания определяется совокупным влиянием множества генетических вариантов, локализованных в различных участках генома (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2023). Выявленные локусы связаны с функционированием систем противовирусной защиты, регуляцией воспалительного ответа и механизмами врожденного иммунитета. Таким образом, генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению COVID-19 формируется вследствие нарушений в нескольких взаимосвязанных биологических путях, участвующих как в ограничении вирусной репликации, так и в контроле иммунного ответа. Сопоставление основных патогенетических механизмов COVID-19 с локусами, выявленными в GWAS, представлено на рисунке 1.3.



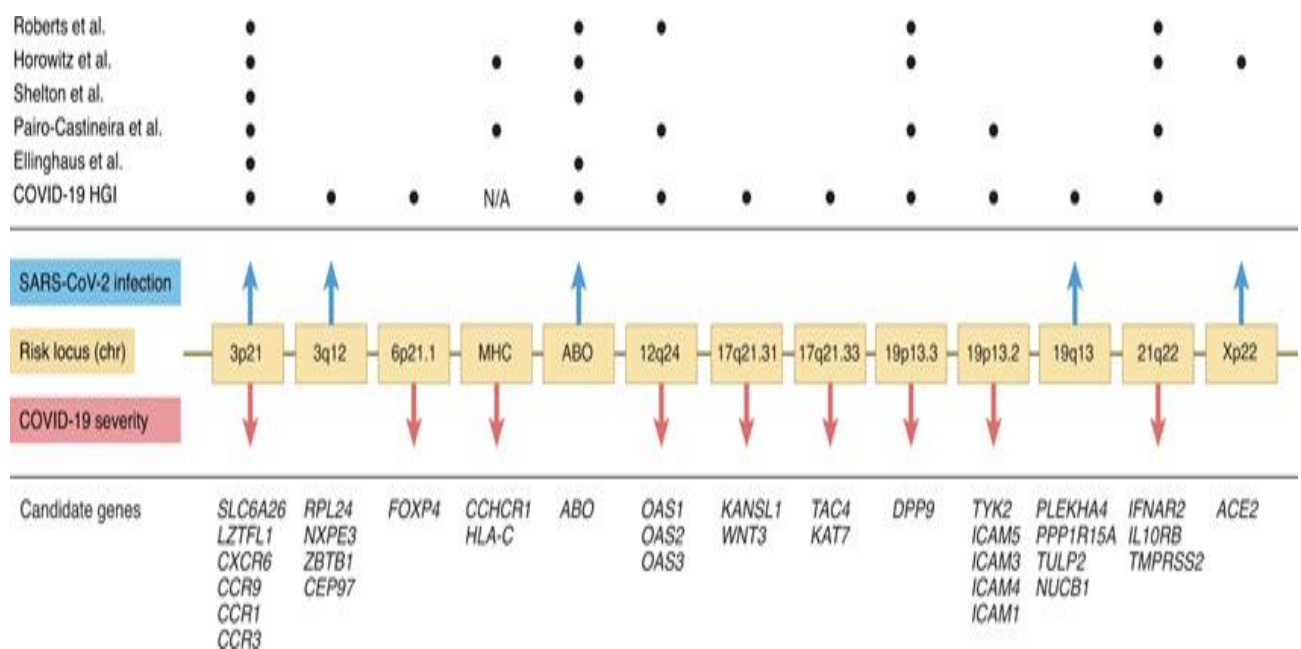
Значимые варианты генома, связанные с COVID-19 (белые прямоугольники), и аннотированные гены (персиковые прямоугольники) отнесены к сигнальным путям, участвующим в (а) проникновении вируса и врожденном иммунитете, (б) механизмах защиты от проникновения вируса через респираторную слизь и (в) интерфероне I типа. Фенотипические эффекты значимых вариантов, определенные с использованием байесовского подхода², представлены символами: восприимчивость к COVID-19 (розовые круги), тяжесть заболевания COVID-19 (зеленые треугольники) и неклассифицированные варианты (синий крест). Другие гены, участвующие в вышеупомянутых путях, показаны в серых прямоугольниках.

Рисунок 1. 3. Основные биологические пути COVID-19, сопоставленные с локусами GWAS, определяющими восприимчивость и тяжесть заболевания (COVID-19 Host Genetics Initiative, 2023).

Наиболее значимым генетическим фактором риска тяжелого течения COVID-19 признан кластер генов в регионе 3p21.31. Данный локус включает гены *LZTFL1* (leucine zipper transcription factor like 1) и *CXCR6* (C-X-C motif chemokine receptor 6), и, как было показано в крупномасштабных исследованиях, был унаследован современным человеком от неандертальских предков (The Severe COVID-19 GWAS Group, 2020). Продукт гена *LZTFL1* локализуется в реснитчатом эпителии дыхательных путей и участвует в регуляции ответа на вирусную инвазию, в то время как *CXCR6* играет роль в рекрутировании резидентных Т-клеток памяти в

легкие. Наличие рискованного гаплотипа в этом регионе повышает вероятность развития дыхательной недостаточности более чем в два раза ((The Severe COVID-19 GWAS Group, 2020).

Другим критическим звеном иммунопатогенеза являются мутации и редкие варианты в генах системы интерферонов I типа (например, *IFNAR1*, *TLR3*). Данные дефекты приводят к нарушению продукции или восприятия интерферонов. Это обуславливает неэффективность раннего противовирусного ответа и способствует репликации вируса в клетках-мишенях (Bastard и др., 2020). Систематизация представленных генетических маркёров в рамках единой биологической модели даёт возможность разделить факторы, ассоциированные с риском инфицирования, и факторы, обуславливающие тяжесть воспалительной реакции. Визуализация этих взаимосвязей с указанием ключевых локусов (3p21.31, *OAS1*, *DPP9*) и интерферонного каскада приведена на рисунке 1.4 (Karlsen, 2022).



Представленные локусы представляют собой смесь вариантов риска заражения SARS-CoV-2 (синие стрелки вверх) и тяжелого течения COVID-19 с осложнениями (красные стрелки вниз). С увеличением размера выборки, вероятно, появятся и другие локусы. Номинально значимые ассоциации в локусах 3q12 и 6p21.1 в анализе Горовица и др. [5](#) не указаны из-за существенного совпадения выборок с отчетом COVID-19 HGI. N/A означает, что главный комплекс гистосовместимости (МНС) на хромосоме 6 был исключен из отчета в данной статье из-за высокой гетерогенности предполагаемых ассоциаций в отдельных исследованиях в метаанализе. COVID-19 HGI, Инициатива по генетике хозяина COVID-19 (Karlsen, 2022).

Рисунок 1.4. Генетические локусы из полногеномных ассоциативных исследований COVID-19(<https://www.covid19hg.org/>).

Молекулярно-генетическая регуляция воспалительного ответа при COVID-19

Тяжесть течения COVID-19 определяется не только особенностями репликации SARS-CoV-2, но и характером иммунного ответа организма хозяина. В настоящее время развитие тяжелых форм заболевания рассматривается как результат сложного взаимодействия вирусных факторов и механизмов иммунной регуляции. Существенное значение при этом имеют генетические механизмы и системы посттранскрипционной регуляции, включая микроРНК, дисфункция которых может способствовать развитию гипервоспалительного состояния (Yip et al., 2024; Степанов и др., 2025).

Одним из наиболее тяжелых осложнений SARS-CoV-2-инфекции является острый респираторный дистресс-синдром. Морфологические исследования показали, что при тяжелом течении COVID-19 в легочной ткани выявляются выраженная инфильтрация моноцитами и макрофагами, повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Развитие данных изменений сопровождается избыточной продукцией провоспалительных медиаторов, что рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза заболевания (Fajgenbaum et al., 2020; Ragab et al., 2020).

Центральным звеном иммунопатологии при COVID-19 является гиперцитокинемия. Среди многочисленных медиаторов воспаления IL-6 рассматривается как один из наиболее информативных маркеров тяжести течения COVID-19. Этот цитокин участвует в регуляции острой фазы воспаления, активации эндотелиальных клеток и координации межклеточных взаимодействий в очаге воспаления (Tanaka et al., 2014). Установлено, что повышение концентрации IL-6 в крови сопровождается увеличением риска дыхательной недостаточности, необходимости проведения искусственной вентиляции легких и летального исхода (Насонов, 2020).

Роль IL-6 как маркера тяжести заболевания подтверждена результатами ряда клинических исследований. Результаты метаанализа, выполненного Coomes

и соавт. (2020), свидетельствуют о том, что тяжёлое течение COVID-19 сопровождается почти трёхкратным повышением концентрации IL-6 по сравнению с пациентами, у которых заболевание протекает в более лёгкой форме. Эти данные согласуются с выводами проспективного исследования Thwaites и соавт. (2021), где увеличение уровня IL-6 было ассоциировано с прогрессированием клинических проявлений и нарастанием тяжести заболевания. Учитывая важную роль IL-6 в формировании воспалительного ответа при COVID-19, этот цитокин рассматривается как одна из терапевтических мишеней при коронавирусной инфекции. В частности, применение тоцилизумаба продемонстрировало эффективность у пациентов с признаками системного воспаления и позволило снизить риск неблагоприятных исходов заболевания (REMAP-CAP Investigators, 2021).

Параллельно с провоспалительными цитокинами наблюдается активация противовоспалительного звена, в частности интерлейкина-10 (IL-10). Однако при тяжелых формах инфекции баланс между этими векторами нарушается: высокий уровень IL-10 не обеспечивает адекватного подавления воспаления, а становится маркером глубокой иммуносупрессии и неблагоприятного прогноза (Насонов Е.Л., 2020).

Передача сигналов от рецепторов многих цитокинов, включая IL-6 и IL-10, осуществляется посредством сигнального пути JAK/STAT, который является одним из ключевых механизмов регуляции иммунного ответа. Данный каскад обеспечивает связь между внеклеточными сигнальными молекулами и изменениями экспрессии генов в ядре клетки. Помимо интерлейкинов, через систему JAK/STAT реализуются эффекты интерферонов, факторов роста и ряда гормонов, что определяет ее центральное место в поддержании иммунного гомеостаза и противовирусной защиты организма (Mahjoor et al., 2023).

В состав данного сигнального пути входят рецепторы цитокинов I и II типа, представители семейства Janus-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2), а также транскрипционные факторы семейства STAT. Дополнительный уровень регуляции

обеспечивают белки SOCS, PIAS и тирозинфосфатазы, ограничивающие чрезмерную активацию сигнального каскада и участвующие в механизмах отрицательной обратной связи (Morris et al., 2018).

Активация пути начинается после связывания цитокина с соответствующим рецептором на поверхности клетки. Это сопровождается активацией ассоциированных тирозинкиназ семейства JAK и последующим фосфорилированием внутриклеточных участков рецептора. В зависимости от типа рецептора TYK2 функционирует совместно с JAK1 либо JAK2. Образующиеся фосфорилированные участки служат местом связывания белков STAT, которые после активации формируют димеры и перемещаются в ядро. Там они взаимодействуют с регуляторными последовательностями ДНК и индуцируют транскрипцию генов, участвующих в реализации иммунного и воспалительного ответа (Zoler et al., 2024, Morris et al., 2018)

Особое значение для противовирусной защиты имеет участие TYK2 в передаче сигналов интерферонов I типа. Через взаимодействие с рецепторным комплексом интерферонов TYK2 обеспечивает активацию интерферон-стимулируемых генов, продукты которых ограничивают репликацию вирусов и регулируют врожденный иммунный ответ. Нарушения функционирования данного сигнального пути могут сопровождаться изменением эффективности противовирусной защиты и особенностей воспалительной реакции (Tsiogka et al., 2022).

Семейство янус-киназ представлено четырьмя нерецепторными тирозинкиназами - JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Несмотря на относительно небольшое число компонентов, данные ферменты обеспечивают передачу сигналов от десятков цитокинов и факторов роста, что объясняет их важную роль в координации иммунных процессов. Схематическое изображение сигнального пути JAK/STAT и участие TYK2 в передаче цитокиновых сигналов представлены на рисунке 1.5 (Borcherding et al., 2021).

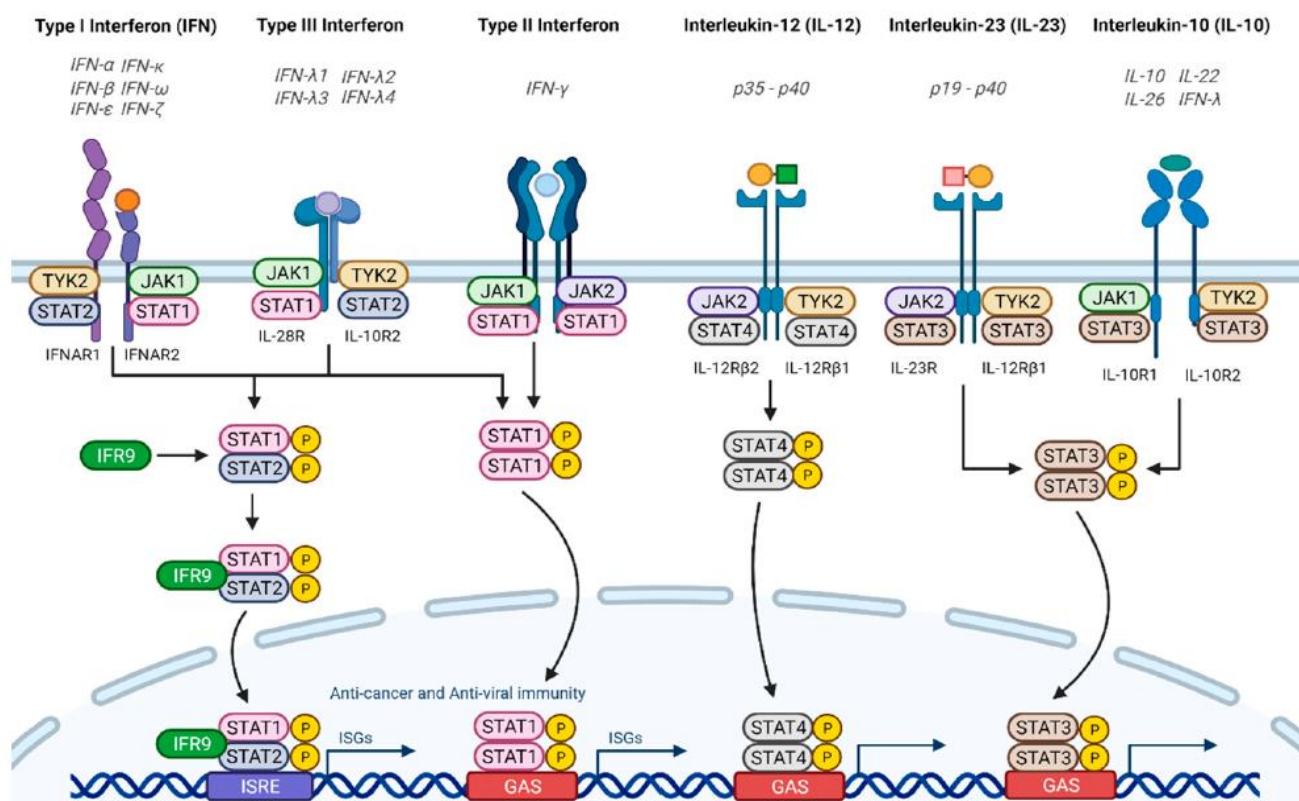


Рисунок 1.5. ТЫК2 сигналинг: посредник между цитокинами и факторами транскрипции STAT (Borchering et al., 2021).

IFNAR1, IFNAR2 - альфа и бета субъединицы рецептора интерферонов 1 типа; IL-28R - рецептор IL-28; IL-10R1/2 - рецепторы 1/2 IL-10; IL-12Rβ1/2 - субъединицы β1/2 рецептора IL-12; IL-23R - рецептор IL-23; IFR9 - регуляторный фактор интерферона, ISGs - интерферон-стимулированные гены, ISRE - элементы ответа, стимулированные интерфероном, GAS - промоторный элемент, активированный интерфероном-γ; P - остаток фосфата

Активация сигнального пути JAK/STAT обеспечивает передачу сигналов от цитокиновых рецепторов к генетическому аппарату клетки. Ключевую роль в этом процессе играют факторы транскрипции семейства STAT, которые после фосфорилирования регулируют экспрессию генов, вовлеченных в процессы иммунного ответа, воспаления и клеточной пролиферации. Нарушение функционирования компонентов данного сигнального пути ассоциировано с развитием различных патологических состояний, включая иммунодефицитные, аутоиммунные, воспалительные и миелопролиферативные заболевания, а также тяжелое течение COVID-19 (Damsky et al., 2021).

Многими исследованиями установлено, что однонуклеотидные полиморфные локусы в гене *TYK2* человека связаны не только с предрасположенностью к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, но также с чувствительностью к COVID-19, в том числе к тяжелой или критической форме заболевания, благодаря участию этого гена в регуляции иммунных и воспалительных реакций (Muromoto et al., 2022; Pairo-Castineira et al., 2021; Velavan et al., 2021).

В исследовании (Chen et al., 2021) проведен систематический анализ пути JAK-STAT на широком спектре клеточных систем, включая иммортализованные клетки и первичные кардиомиоциты. Авторы обнаружили, что SARS-CoV-2 нацелен на элементы пути, включая Янус-киназу 1, тирозинкиназу 2 и субъединицу 1 рецептора интерферона, что приводит к снижению чувствительности клеток к интерферонам типа I. В этом исследовании была создана панель высоко инфекционных клеточных линий человека, происходящих из различных тканей. Затем эти клетки использовали для идентификации клеточных процессов, обычно нарушаемых SARS-CoV-2 в различных типах клеток. Как выяснилось, одним из повсеместно нарушенных процессов была передача сигналов интерферона. Систематический анализ этого пути в различных культуральных системах показал, что SARS-CoV-2 воздействует на проксимальные элементы пути JAK-STAT, дестабилизирует рецептор интерферона I типа посредством убиквитинирования и, следовательно, делает инфицированные клетки устойчивыми к интерферонам I типа.

В работе (Jain et al., 2023) убедительно показано, что передача сигналов JAK-STAT участвует в иммунопатогенезе COVID-19 на различных стадиях патологического процесса, таких как проникновение вируса, уклонение от врожденного иммунитета, репликация и последующие воспалительные процессы. В таблице 1.2 представлена характеристика полиморфных вариантов гена *TYK2*, ассоциированных с риском развития тяжелой формы заболевания, у больных COVID-19.

Таблица 1.2 Характеристика полиморфных локусов гена *TYK2*, ассоциированных с риском развития тяжелой формы COVID-19.

Поли-морф-ный ло-кус (SNP)	Локализа-ция на хромо-соме	Однонук-леотидная заменаSNP	Изменение состава белка, до-мен	Функциональ-ный эффект	Аллель/генотип риска	Риск тяже-сти COVID-19	Ссылки
rs11085727	19:10350532 Межгенная область ICAM5/TYK2	C>T C302T	-	Нарушение регуля-ции	T	↑	Pairo-Castineira et al., 2021; Wang Y. et al., 2022
rs12720270	19:10475760 Интрон 7	A>G A1012-36G	-	Уровень экспрессии TYK2↓; иммунный ответ↓	G	↑	Zabihi Rizi et al., 2023
				Изменение сплай-синга; аномальная экспрес-сия TYK2; сигналь-ный путь IFN↑	A	↓	
rs12720356	19:10469975 Экзон 15	A>C T2051G	Иле684Ser Псевдоки-назный (JH2) домен	Уровень экспрес-сии↓ Уровень белка↓	C	↑	Zabihi Rizi et al. 2023; Wang , 2024
rs12720358	19:10353864 Интрон	C>T C2908+178 T	-	Изменение соотно-шения интрон/экзон (лег-кие, др. ткани) ↑	T	↑	Rosa-Baez et al., 2025

rs2304255	19:10475649 Экзон 8	C>T C1084T	Ile684Ser FERM до- мен	Альтернативный сплайсинг, Уровень экспрессии ↓	T	↑	Nhung et al., 2022; Zabihi Rizi et al., 2023; Wang, 2024
rs2304256	19:10475652 Экзон 8	C>A C1087A	Val362Phe FERM до- мен	Функция гена↑ за счет потери эк- зона 8; экспрессия гена↑	A/AA	↑	Dieter et al., 2022; Wang , 2024; Rosa-Baez et al., 2025
						→ Нет ассо- циации с тяжестью	Kozak et al., 2023
rs280500	19: 10351402 5' -UTR	G>A -G132A	-	Нарушение регуля- ции	AG	↑	Delgado-Wicke et al., 2024
rs280519	19: 10472933 Инtron 11	A>G A1669G	-	Изменение сплай- синга; аномальная экспрес- сия TYK2; сигналь- ный путь IFN↑	AG	↓	Delgado-Wicke et al., 2024
rs34536443	19: 10463118 Экзон 23	G>C C3310G	Pro1104Ala, киназный (JH1) домен	Функция гена TYK2↓; снижение фосфорилирования STAT; реакции INFJ↓	C	↑	Hadjadj et al., 2020; Velavan et al., 2021; Wang , 2024; Rosa-Baez et al., 2025

rs35018 800	19: 10354167 Экзон	G>A G2783A	Ala928Val, киназный (JH1) домен	Уровень белка TYK2 и фосфорили- рование не изменя- ются	A	↑	Wang , 2024; Rosa-Baez et al., 2025
rs74956 615	19: 10350533 3'UTR	T>A T146A	-	Высокий уровень TYK2	A	↑	Pairo-Castineira et al., 2021; Wang et al., 2022
				Нет изменений		Нет корре- ляции с тя- жестью	Benmansour et al., 2024
rs81082 36	19:10355156 3'UTR	G>A G174A	-	Изменение экспрес- сии	AA	↓	Delgado-Wicke et al., 2024

Примечание: ↑ - увеличение риска тяжести COVID-19, ↓ - снижение риска развития тяжелой формы заболевания.

В исследовании GWAS с использованием генетических данных 2244 тяжело-больных пациентов с COVID-19 из отделений интенсивной терапии Великобритании был идентифицирован *TYK2* как ген-кандидат, тесно связанный с тяжелым течением COVID-19 (Pairo-Castineira et al., 2021)

В результате полногеномного поиска ассоциаций было обнаружено, что rs11085727, расположенный в межгенной области рядом с *ICAM5/TYK2* (молекула межклеточной адгезии 5/тирозинкиназа 2), был связан с тяжелым течением COVID-19 (Pairo-Castineira et al., 2021).

Над системой цитокинов и киназ стоит уровень посттранскрипционного контроля, осуществляемый микроРНК (miR). Они способны тонко настраивать интенсивность воспаления, действуя как на уровне синтеза цитокинов, так и на уровне чувствительности сигнальных путей.

Согласно современным представлениям, циркулирующие микроРНК действуют как мобильные эпигенетические регуляторы. Они способны переносить патологические сигналы от пораженных клеток к здоровым. Этот феномен известен как передача эпигенетических повреждений. В данном механизме особую роль играет miR-146a. Она одной из первых активируется при иммунном ответе и служит ключевым "ограничителем" воспаления, предотвращая избыточную реакцию врожденного иммунитета (Luo et al., 2013)

Циркулирующая экзосомальная miR-146a и miR-155 способны модулировать противовирусный ответ в клетке-реципиенте, выступая в качестве критического фактора развития вирусной инфекции COVID-19 (Gaytán-Pacheco N. et al., 2023). На рисунке 1.6 представлен «скрипичный» график относительной экспрессии микроРНК у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровым контролем.

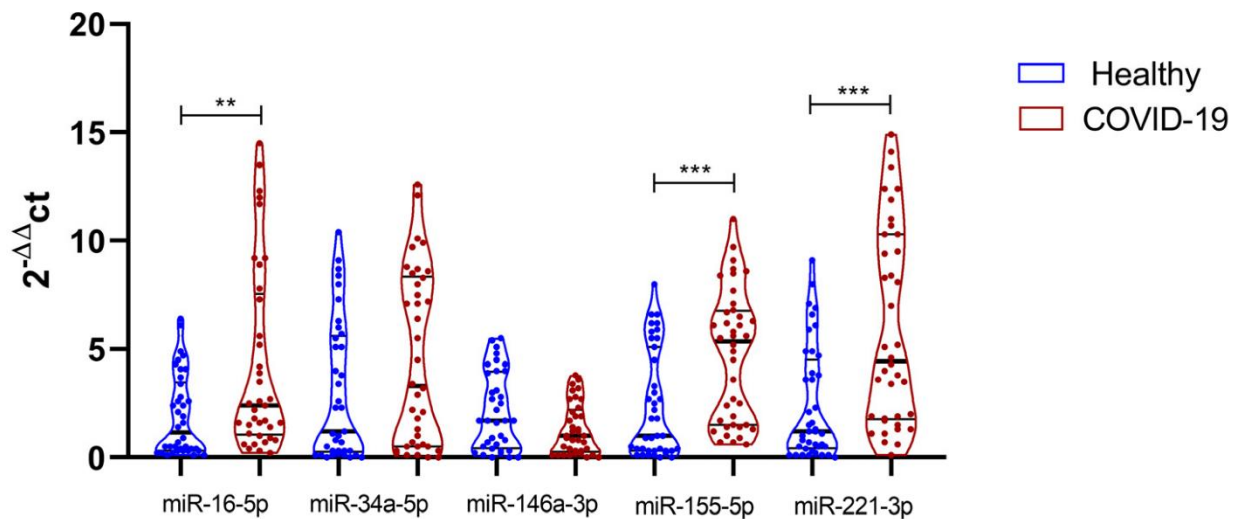


Рисунок 1.6 «Скрипичный» график относительной экспрессии микроРНК у пациентов с COVID-19

Скрипичный график показывает относительную экспрессию микроРНК у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми контрольными группами. Скрипичные графики представляют медианы и межквартильные диапазоны. Данные анализировались с использованием критерия Краскала-Уоллиса и апостериорного критерия Данна при получении значимых значений (** и *** $p < 0,05$). (Gaytán-Pacheco N. et al. 2023).

МикроРНК-155 выступает фундаментальным регулятором врожденного иммунитета, определяя векторы дифференцировки и функциональную активность Т-лимфоцитов и NK-клеток. Особое значение имеет её зрелая форма -miR-155-5p, которая является ключевым медиатором системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (Pankratz et al., 2015). Тесная связь этой микроРНК с кардиометаболическими нарушениями делает её критическим звеном в патогенезе заболеваний, протекающих с поражением сосудистого русла. Более того, было показано, что miR-155 активирует сигнальные пути IL-1, IL-6, TNF- α и IL-12, а также пути NF- κ B и JAK/STAT3 (Lindsay, e.a., 2008; Mahesh et al., 2019). Следовательно, важная регуляторная роль miR-155 при вирусной инфекции SARS-CoV-2 может быть хорошим предиктором как воспалительного статуса, так и иммунных нарушений. Более того, последние исследования указывают на то, что изменения в уровнях, циркулирующих микроРНК после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции могут вносить вклад в развитие долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений, что подчеркивает их роль не только в остром ответе, но и в постковидном синдроме (Pieri et al., 2023)

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на то, что длинные некодирующие РНК (lncRNAs) играют критическую роль в заболеваниях, связанных с воспалением, в частности они регулируют активацию передачи сигналов воспалительного пути (Wang W, et al, 2021). Сообщается, что нкРНК, взаимодействующие с иммунными клетками, также могут регулировать воспаление (рисунок 1.7).

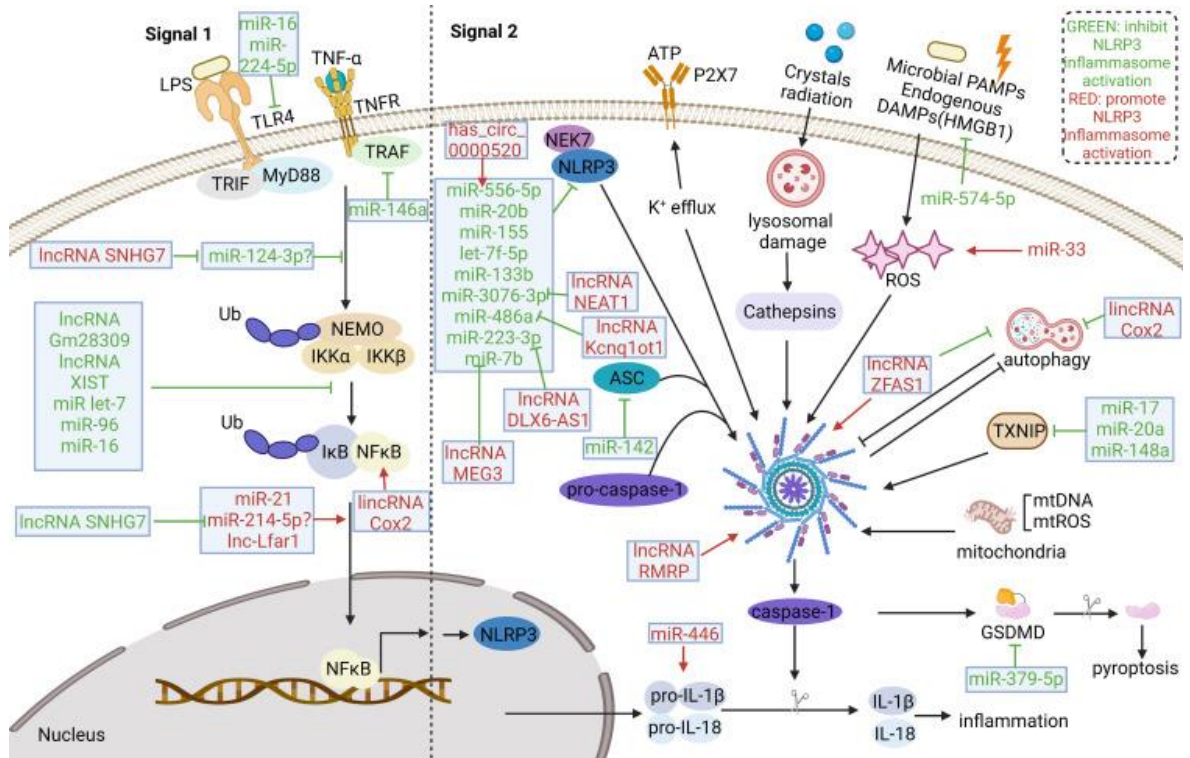


Рисунок 1.7 Некодирующие РНК, участвующие в активации инфламмасом NLRP3 при воспалительных заболеваниях (Wang W, et.al, 2021).

Некодирующие РНК (нкРНК) участвуют в активации инфламмасом NLRP3 при воспалительных заболеваниях. НкРНК могут регулировать оба сигнала активации NLRP3. На первом этапе сигнального пути множество молекул или воспалительных цитокинов активируют путь NF-κB, что приводит к повышению уровня NLRP3, про-IL-1β и про-IL-18. Различные микроРНК могут регулировать путь NF-κB или воздействовать на его компоненты. Было обнаружено, что несколько длинных некодирующих РНК (днРНК) регулируют путь NF-κB, выступая в роли «губки» для микроРНК. Второй этап сигнального пути стимулируется различными эндогенными и экзогенными стимулами, включая АТФ, кристаллы, радиацию, микробные PAMP и эндогенные DAMP. Эти стимулы могут вызывать активацию различных молекулярных и клеточных сигнальных путей, включая отток K⁺, повреждение лизосом, генерацию АФК и митохондриальную дисфункцию, которые участвуют в активации инфламмасы NLRP3. Кроме того, аутофагия взаимодействует с активацией инфламмасы. Было обнаружено, что различные микроРНК, несколько длинных некодирующих РНК и циркулярных РНК нацелены на компоненты или сигналы активации путей инфламмасы NLRP3. (WangW. et al., 2021).

В частности, в исследованиях на клеточных моделях и *in vivo* было установлено, что miR-155 активно участвует в модуляции воспалительного ответа, выступая в качестве индуктора активации инфламماسомы NLRP3 (Wang W. et al., 2021; Mahesh et al., 2019). Взаимодействие SARS-CoV-2 с некодирующими РНК клетки-хозяина позволяет предположить, что одним из механизмов нарушения иммунного гомеостаза при COVID-19 является изменение профиля их экспрессии, вызываемое вирусом (Moazzam et al., 2021).

Клиническим подтверждением этой гипотезы служат данные о том, что уровни экспрессии lncRNA MALAT-1 и miR-155-5p достоверно различаются у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами. В частности, было показано значительное повышение уровня MALAT-1 в бронхиальном эпителии, инфицированном SARS-CoV-2, что может служить маркером интенсивности локального воспалительного процесса и повреждения тканей (Huang et al., 2020).

Система цитохромов P450: общая характеристика, генетический полиморфизм и роль в патогенезе COVID-19

Система цитохромов P450 (CYP, P450) представляет собой обширное суперсемейство мембраносвязанных гемопротеинов, играющих ключевую роль в метаболизме тысяч ксенобиотиков, включая лекарственные препараты, а также многочисленных эндогенных соединений, таких как стероиды, ретиноиды, эйкозаноиды, витамин D и холестерол (Esteves et al., 2021). Эти ферменты являются основными участниками фазы I биотрансформации, превращая липофильные соединения в более гидрофильные интермедиаты для облегчения их выведения из организма (Waring et al., 2020). Ферменты CYP экспрессируются в большинстве тканей человека, с наибольшей концентрацией в печени, почках, тонком кишечнике, коже и легких (He, 2015; Kuban et al., 2021).

В геноме человека идентифицировано 57 генов CYP и 58 псевдогенов, объединенных в 18 семейств и 43 подсемейства (Nelson et al., 2004). Большинство из них (50 из 57) локализованы на цитоплазматической стороне эндоплазматического

ретикулума, а семь – на матриксной стороне внутренней митохондриальной мембраны (Omura, 2006). CYP участвуют в гидроксилировании, сульфоксидировании, N-деметиловании, O-деалкилировании, дезаминировании, дегалогенировании, эпоксилировании и пероксидации широкого спектра соединений (Ince et al., 2013). Помимо биотрансформации ксенобиотиков, члены семейства P450 вовлечены в физиологические и патофизиологические процессы, включая метаболизм стероидных гормонов, биосинтез жирных кислот, витаминов и эйкозаноидов (Hartz et al., 2021). В зависимости от субстратной специфичности CYP подразделяются на ксенобиотические (семейства CYP 1–4) и эндогенные (семейства CYP 7–51), хотя это деление условно (Fan et al., 2016; Stipp et al., 2021).

Особое внимание уделяется семействам CYP1-3, которые метаболизируют 75-80% лекарственных средств. Гены *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C8*, *CYP1A2* и *CYP2E1* характеризуются высокой экспрессией в печени. Напротив, изоформы *CYP2A6*, *CYP2D6*, *CYP2B6*, *CYP2C19* и *CYP3A5*, а также *CYP2J2*, *CYP1A1* и *CYP1B1*, которые преимущественно экспрессируются во внепеченочных тканях, имеют более низкий уровень экспрессии в печени. (Stipp et al., 2021).

Гены, кодирующие ферменты цитохрома P450, отличаются высоким уровнем генетического разнообразия. Большая часть из 40 514 однонуклеотидных локусов обнаружена в регуляторных областях (интронах, UTR), что подчеркивает их значимость для регуляции физиологических процессов и патогенеза заболеваний (Annalora et al., 2017). Экспрессия генов CYP регулируется сложными многоуровневыми механизмами, включая активацию ядерных рецепторов (CAR, PXR, AhR) и эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК (Stipp et al., 2021; Peng et al., 2015). На экспрессию и активность CYP влияют цитокины, гормоны, ксенобиотики и различные патологические состояния, включая инфекции и воспаления (Esteves et al., 2021). Генетический полиморфизм CYP может влиять на каталитическую активность ферментов и в различных популяциях связан с разными заболеваниями и побочными реакциями на лекарства (Eikelenboom-Schieveld et al., 2023). Что касается метаболизма лекарств, фенотипы полиморфизма CYP варьируют от сверхбыстрых до медленных

метаболизаторов (Zhou et al., 2022). Идентификация специфических комбинаций аллелей CYP помогает прогнозировать метаболический фенотип пациента и в патологических условиях способствует выработке наиболее эффективной терапевтической стратегии. Лица, имеющие две функциональных аллели, классифицируются как экстенсивные метаболизаторы, лица с дублированными или амплифицированными функциональными аллелями демонстрируют фенотип сверхбыстрых метаболизаторов. В свою очередь, лица, несущие две нулевых аллели, являются медленными метаболизаторами, а лица с одной функциональной аллелью и одной нулевой аллелью - промежуточными метаболизаторами (Caudle et al., 2020; Zhou et al., 2022). В таблице 1.3 представлена взаимосвязь аллельных вариантов генов CYP и эффективности кодируемых ферментов (Eikelenboom-Schieveld et al., 2023).

Таблица 1.3. Аллели гена CYP и эффективность ферментов P450

Цитохром	Аллель	Экспрессия, активность и индуцибельность фермента
<i>CYP1A2</i>	*1F	Высокая индуцибельность
	*1C	Низкая индуцибельность
	*1D	Повышенная активность
<i>CYP2B6</i>	*5	Пониженная экспрессия фермента
	*2	Повышенная активность
	*4	Повышенная активность (в 1,66 раз выше)
	*6	Пониженная экспрессия
	*7	Повышенное значение $V_{\max}$
	*22	Повышенная экспрессия
	*18	Пониженная экспрессия фермента
<i>CYP2C9</i>	*2	Медленный метаболизатор
	*3	Медленный метаболизатор/измененная субстратная специфичность
<i>CYP2C19</i>	*2	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*3	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*17	Повышенная транскрипционная активность
<i>CYP2D6</i>	*3	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*4	Медленный метаболизатор/нулевая аллель
	*5	Отсутствие фермента/нулевая аллель

	*6	Нефункциональный фермент/нулевая аллель
	*7	Медленный метаболизатор
	*9	Медленный метаболизатор
	*10	Снижение активности/нестабильный фермент
	*17	Снижение экспрессии и активности/измененная субстратная специфичность
	*41	Сниженная экспрессия и активность
	*NXN	Повышенная транскрипционная активность
<i>CYP3A4</i>	*17	Сниженная активность
	*18	Повышенная активность
	*22	Сниженная активность
	*2	Сниженная экспрессия и активность

Генетическая изменчивость или полиморфизм CYP у различных этнических групп могут влиять на восприимчивость к COVID-19, а также на риск и тяжесть заболевания (Dieter et al., 2022). Мета-анализ, проведенный Guin и соавторами (Guin et al., 2022), показал, что генетические варианты *CYP1A1* (rs2606345 и rs1048943) ассоциированы с риском развития коронавирусной пневмонии и более высокой распространенностью COVID-19. *CYP1A1* играет важную роль в воспалительных реакциях, особенно в легких (Fang et al., 2016). SNP rs2606345 (C>A) в первом интроне *CYP1A1* снижает активность промотора на 70-80% и экспрессию гена в присутствии аллели риска А (Talwar et al., 2017). Аллель А доминирует у европейского (66,6%) и русского (~80%) населения (Consortium, 2015). Другой SNP *CYP1A1*, rs1048943(C>G), связан с повышенной активностью минорной аллели G (Salnikova et al., 2013a), а минорная аллель С в SNP rs4646903 (3'-UTR) свидетельствует о повышенной экспрессии *CYP1A1* (Salnikova et al., 2013b). Мета-анализ, проведенный авторами данной статьи, подтвердил ассоциацию генетических вариантов *CYP1A1* с риском развития вирусной пневмонии, индуцированной SARS-CoV-2, при этом rs2606345 и rs1048943 связаны с повышенным риском, а rs4646903 является защитным.

Исследование Bozkurt et al. (2023) выявило, что полиморфные локусы rs2069514 и rs762551 гена *CYP1A2* могут служить прогностическими критериями тяжести COVID-19. Авторы установили, что риск развития тяжелой формы COVID-19 и госпитализации в отделение интенсивной терапии увеличивался в 5,23 раза у лиц с генотипом *CYP1A2* *1A/*1C + *1C/*1C по сравнению с генотипом *1A/*1A + *1F/*1F. Аллели *CYP1A2* *1C и *1K связаны с пониженной индукцией, а *1F -с повышенной индукцией фермента (Thorn et al., 2012).

В работе Hareedy et al. (2021) изучалось влияние вариантов *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP3A5* на риск заражения COVID-19 и развития вирусной пневмонии у пациентов, получающих гидроксихлорохин. Носители *CYP2D6**4 AA показали более высокий риск развития 50-75% поражения легких (КТ-3) и положительных анти-COVID-19-IgM, тогда как носители *CYP2D6**2XN CC и *CYP3A4**1B AA демонстрировали самые низкие риски. Вариант *CYP2D6**4 кодирует нефункциональный белок, а *CYP2D6**2XN и *CYP3A4**1B связаны с повышенной активностью ферментов (Gaedigk, 2013; Świechowski et al., 2019).

CYP2C9 является потенциальной терапевтической мишенью для COVID-19, метаболизируя 15-20% лекарств, используемых при этом заболевании (Lim et al., 2023; Fekete et al., 2021). Полиморфные аллели *CYP2C9**2 (rs1799853) и *CYP2C9**3 (rs1057910) связаны со сниженным метаболизмом субстратов *in vivo*, что может способствовать развитию дозозависимой токсичности препаратов при COVID-19. *CYP2C9**2 наиболее распространен на Ближнем Востоке и в Южной Европе, а *CYP2C9**3 -в Эмиратах и Южной Азии (Zhou et al., 2022).

Исследование Karabulut Uzuncakmak et al. (2022) показало, что уровень экспрессии матричной РНК (мРНК) *CYP2E1* значительно снижен у пациентов с COVID-19 с поражениями легких и коррелирует с лабораторными показателями тяжести заболевания. Провоспалительные факторы, лекарства и окислительный стресс могут снижать экспрессию *CYP2E1*, что делает его потенциальным маркером для оценки прогноза и эффективности лечения COVID-19.

Анализ литературных данных показал, что тяжесть клинического течения COVID-19 определяется совокупностью демографических, коморбидных и генетических факторов. Существенную роль в межиндивидуальной вариабельности заболевания играют полиморфные варианты генов, участвующих в проникновении SARS-CoV-2 в клетки (*ACE2*, *TMPRSS2*), функционировании врождённого и адаптивного иммунитета (локус 3p21.31, компоненты системы интерферонов, сигнальный путь JAK/STAT), эпигенетической регуляции экспрессии генов (микроРНК), а также генов семейства *CYP*, кодирующих ферменты биотрансформации ксено- и эндобиотиков. Несмотря на значительные успехи в понимании генетической архитектуры предрасположенности к тяжелому COVID-19, остаются не до конца изученными конкретные механизмы взаимодействия между генетическими вариантами генов, регулирующих воспалительный ответ и метаболизм лекарственных средств, и их влияние на индивидуальную траекторию развития заболевания. В частности, требуется более глубокий анализ функционального значения выявленных генетических вариантов и их роли в формировании "цитокинового шторма" и полиорганной недостаточности.

Цель исследования

Изучить ассоциацию полиморфных локусов генов, участвующих в иммунном ответе (*IL-6*, *TYK2*), генов микроРНК (*miR-146a*, *miR-155*) и генов системы цитохромов P450 (*CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2*, *CYP3A4*), а также их межгенных взаимодействий с риском тяжёлого течения коронавирусной инфекции COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить демографические и биохимические показатели, коморбидные состояния в группах пациентов с легкой и тяжелой степенью коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Оценить вклад генетических вариантов генов ферментов цитохромов P-450 *CYP2D6* (rs1065852 и rs3892097), *CYP3A5* rs776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* (rs28371759 и rs2740574) в патогенез коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с различной тяжестью течения заболевания.

3. Исследовать ассоциацию генетических вариантов гена *TYK2* rs 11085727 и *IL-6* rs1800795, участвующих в регуляции воспалительных процессов у пациентов с различной тяжестью течения COVID-19.
4. Исследовать распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов генов микроРНК: *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 и изучить их ассоциации с тяжестью течения инфекции COVID-19.
5. Изучить межгенные взаимодействия между полиморфными локусами исследованных генов и определить модели, ассоциированные с изменением риска развития тяжелой формы COVID-19.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 План исследования

План исследования состоял из 3 х этапов (рисунок 2.1)



Рисунок 2.1- План исследования

На первом этапе были проанализированы открытые генетические базы данных (GWAS, NCBI, Ensembl, SNPedia) и отобраны гены-кандидаты и соответствующие полиморфные локусы для последующего изучения.

На втором этапе исследования было выполнено распределение пациентов по степени тяжести перенесенной инфекции COVID-19

Генотипирование и изучение ассоциаций изучаемых генетических вариантов, их межгенных взаимодействий с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 было выполнено на третьем этапе работы.

2.2 Анализ публичных баз генетических вариантов

Поиск генетических локусов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19, был проведён в публикациях международного консорциума COVID-19 Host Genetics Initiative (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2021). На основании данных полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) были определены хромосомные локусы, связанные с риском развития тяжёлой формы COVID-19. В рамках настоящей работы для дальнейшего анализа из числа GWAS-валидированных локусов был выбран полиморфный вариант rs11085727 гена *TYK2* (19p13.2), поскольку данный локус продемонстрировал одну из наиболее сильных ассоциаций с риском критического течения COVID-19 ($p < 5 \times 10^{-8}$) в выборках европейского происхождения (The Severe COVID-19 GWAS Group, 2020; Pairo-Castineira et al., 2021).

Кроме того, на основании данных литературы был включён полиморфизм гена *IL-6* (rs1800795), ассоциированный с уровнем продукции провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и риском цитокинового шторма (Fishman et al., 1998; Coomes et al., 2020), а также полиморфные варианты генов системы цитохрома P450, участвующие в метаболизме ксенобиотиков и лекарственных препаратов, которые могли влиять на тяжесть течения инфекции (Zhou et al., 2022; Thorn et al., 2012).

Для получения подробной информации о структуре выбранных генов и их полиморфных вариантах использовались ресурсы Национального центра биотехнологической информации США (NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) (NCBI Resource Coordinators, 2016).

База данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) применялась для идентификации референсных номеров (rs-идентификаторов) полиморфных локусов, а ресурс ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) - для оценки клинической значимости вариантов. Дополнительно использовалась база данных Gene

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) для уточнения геномной организации исследуемых локусов.

Для уточнения геномной локализации, структуры генов и функциональных аннотаций выбранных полиморфных локусов использовалась база данных Ensembl (<https://www.ensembl.org>) (Cunningham et al., 2022; Harrison et al., 2024). Интеграция ресурса SNPedia в платформу Ensembl позволила получить актуальную информацию о клинической значимости изучаемых вариантов.

Для получения сводной информации о каждом выбранном полиморфном локусе, включая данные о клинических ассоциациях, функциональных эффектах и медицинской значимости, использовался ресурс SNPedia (<https://www.snpedia.com>) (Cariaso et al., 2012).

Дополнительно в SNPedia были проверены сведения о клинической интерпретации аллельных вариантов, приведённые в соответствие с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG).

Для идентификации генов-мишеней, исследуемых микроРНК был проведён анализ с использованием базы данных HMDD v4.0 (Human microRNA Disease Database), аккумулирующей экспериментально подтверждённые ассоциации между микроРНК и заболеваниями человека (Cui et al., 2024).

2.3 Распределение пациентов на основе клинических критериев

Объектами исследования послужили образцы крови больных COVID-19. Рекрутинг пациентов осуществлялся в период с 12.03.2021 г по 15.01.2022 г. Исследование проводилось в постморбидный период (не менее 2х месяцев после заболевания). Для участия исследовании в медицинский центр «Наука» обратился 451 пациент. Критерием включения в исследование было наличие антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2, иммуноглобулинов G. Для проведения дальнейшего исследования было отобрано 217 пациентов. Участникам проводились анкетирование для получения анамнестических данных: дата заболевания, возраст, пол, данные компьютерной томографии, наличие сопутствующих заболеваний. При осмотре оценивались следующие показатели:

артериальное давление (АД), уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), частота сердечных сокращений (ЧСС), рост и вес. Также были проведены лабораторные исследования: определения биохимических показателей (общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза, гликированный гемоглобин, общий холестерин, мочевины, креатинин и ферритин, иммуноглобулина класса А и иммуноглобулины класса G). Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Участники были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести симптомов (113 пациентов с легкой и 104 с тяжелой формой COVID-19). Группы исследования были классифицированы в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)).

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19 представлена в таблице 2.1

Таблица 2.1 Клинико-демографическая характеристика групп пациентов.

Показатель	Лёгкое течение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	p-value
Пол, n (%)			
Мужчины	41 (36,3%)	33 (31,7%)	0.46
Женщины	72 (63,7%)	71 (68,3%)	
Возраст, годы (M ± SD)	46,0 ± 15,1	55,1 ± 11,1	<0.001
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	25,6 ± 5,0	29,2 ± 5,1	<0.001
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Сердечно-сосудистые	16 (14,2%)	58 (55,8%)	<0.001
Эндокринные и метаболические	9 (8,0%)	33 (31,7%)	<0.001
Гастроэнтерологические	16 (14,2%)	29 (27,9%)	0,015
Респираторные (БА, ХОБЛ)	0 (0%)	4 (3,8%)	0,053
Заболевания печени	0 (0%)	6 (5,8%)	0,012
Онкологические заболевания	4 (3,5%)	5 (4,8%)	0,740
Аутоиммунные / ревматологические	2 (1,8%)	6 (5,8%)	0,156

Без сопутствующих заболеваний, n (%)	44 (38,9%)	26 (25,0%)	0,033
--------------------------------------	------------	------------	-------

Данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) для количественных переменных и абсолютное число (n) с процентной долей (%) для категориальных переменных.

2.4 Функциональная характеристика изученных генетических локусов

Панель исследуемых генетических маркеров была сформирована на основании современных представлений о патогенезе COVID-19. В неё вошли полиморфные варианты генов, вовлечённых в регуляцию воспаления, посттранскрипционный контроль экспрессии генов посредством микроРНК, а также в метаболизм лекарственных препаратов через систему цитохрома P450. В исследование включены полиморфные локусы генов:

интерлейкин-6 - *IL-6*, rs1800795 (-174 G>C)

тирозинкиназа 2 - *TYK2*, rs11085727 (C> T)

цитохром P450 3A4- *CYP3A4*, rs2740574 (-392A> G)

цитохром P450 3A4- *CYP3A4*, rs28371759 (A>G; соответствует с.878T>C, p.Leu293Pro, *CYP3A4**18)

цитохром P450 2D6- *CYP2D6*, rs1065852 (с.100C> T)

цитохром P450 3A5- *CYP3A5*- rs776746 (6986A> G)

цитохром P450 1A2 - *CYP1A2*, rs2069522 (с.-2015T> C)

цитохром P450 2D6- *CYP2D6*, rs3892097 (1846G> A)

микро РНК - *miR-146a*, rs2910164 (п.60C> G)

микроРНК *miR155*, rs767649 (A>T).

Выбор данных локусов обусловлен их критической ролью в патогенезе «цитокинового шторма», формировании противовирусного иммунитета и метаболизме лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, противовирусных средств), применяемых в терапии коронавирусной инфекции. В таблице 2.2 представлено описание исследуемых генов и их полиморфных вариантов.

Таблица 2.2 Характеристика изученных генетических локусов

Название гена	Хромосомное расположение	Функция гена	Номер (rs)	Влияние полиморфного варианта на функцию
<i>IL-6</i>	7p15.3	Кодирует провоспалительный цитокин, ключевой медиатор острой фазы воспаления и иммунного ответа.	rs1800795	Аллель G ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии IL-6 при воспалении («гиперцитокинезии»).
<i>CYP3A4</i>	7q22.1	Основной фермент метаболизма лекарств (около 50% всех препаратов), стероидов и жирных кислот.	rs2740574	Может приводить к изменению транскрипционной активности; часто ассоциирован с изменением скорости метаболизма субстратов.
<i>CYP3A4</i>	7q22.1	Основной фермент метаболизма лекарств (около 50% всех препаратов), стероидов и жирных кислот.	rs28371759	Значительное снижение ферментативной активности и уровня экспрессии белка.
<i>CYP2D6</i>	22q13.2	Метаболизирует около 25% клинически значимых препаратов (антидепрессанты, бета-блокаторы).	rs1065852	Приводит к снижению стабильности фермента и снижению его функциональной активности.
<i>CYP2D6</i>	22q13.2	Метаболизирует около 25% клинически значимых препаратов (антидепрессанты, бета-блокаторы).	rs3892097	Формирование нефункционального белка; носители являются «медленными метаболиторами» (отсутствие активности).
<i>CYP3A5</i>	7q22.1	Участвует в метаболизме иммунодепрессантов и эндогенных стероидов.	rs776746	Приводит к разрыву рамки считывания и отсутствию функционального белка у гомозигот GG.

<i>CYP1A2</i>	15q24.1	Метаболизм кофеина, теофиллина и ряда ксенобиотиков.	rs2069522	Ассоциирован с изменением индуцибельной активности фермента (скорости ответа на внешние стимулы).
<i>TYK2</i>	19p13.2	Кодирует нерецепторную тирозинкиназу семейства JAK, участвующую в сигнальных путях интерферонов I и III типа (JAK-STAT), критически важных для противовирусного иммунитета.	rs11085727	Регуляторный полиморфизм, приводящий к снижению экспрессии гена TYK2. Аллель Т ассоциирован с более тяжелым течением COVID-19 и выступает в качестве фактора риска
<i>miR146A</i>	5q33.3	Кодирует microRNA-146a - негативный регулятор врождённого иммунного ответа, подавляет TLR-опосредованное воспаление через NF-κB.	rs2910164	Вариант С (минорный аллель) связан со снижением экспрессии miR-146a и, как следствие, ослаблением контроля над NF-κB-зависимым воспалением.
<i>miR155</i>	21q21.3	Кодирует microRNA-155 - ключевой регулятор иммунного ответа, участвует в дифференцировке В-клеток, Т-клеток и активации макрофагов.	rs767649	Аллель А связан с изменением транскрипционной активности гена. Данные о направленности эффекта противоречивы; предположительно влияет на экспрессию miR-155 при воспалительных стимулах.

2.5 Методы молекулярно-генетического генотипирования

Молекулярно-генетические исследования, включая выделение ДНК и генотипирование полиморфных вариантов генов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, проводились в Академии биологии и медицины им. Д.И. Ивановского ЮФУ, с 2022 по 2025 г.

2.5.1 Выделение геномной ДНК из образцов крови

Для проведения молекулярно-генетического анализа у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, отбирались образцы венозной крови. Сбор биологического материала осуществлялся в вакуумные пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА-К3. Выделение тотальной геномной ДНК проводилось из лейкоцитов крови с применением коммерческого набора реагентов «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкциям производителя. Процедура экстракции включала лизис клеточных образцов с последующим добавлением сорбента, что обеспечивало селективное связывание ДНК. Последующие этапы включали многократные отмывки для удаления нежелательных примесей. Для подсушивания сорбента пробирки инкубировали в термостате при 65 °С в течение 5-10 минут. Очищенная ДНК элюировалась с сорбента с использованием специального буфера. Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли спектрофотометрически на приборе «NanoDrop Lite» (Thermo Fisher Scientific, США). Образцы ДНК с концентрацией не менее 5 нг/мкл хранились при температуре -20°С до проведения генотипирования.

2.5.2 Генотипирование изучаемых аллельных вариантов методом аллель-специфической ПЦР

Генотипирование включенных аллельных вариантов осуществлялось с помощью аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР). Обнаружение амплифицированной ДНК осуществлялось в реальном времени или с помощью электрофореза. Для проведения ПЦР использовали прибор QuantStudio™ 5 (AppliedBiosystems, США).

Генотипирование полиморфных локусов генов системы цитохрома (*CYP2D* rs1065852, *CYP2D6* rs3892097, *CYP3A5* rs 776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* rs28371759, *CYP3A4* rs2740574) и *IL-6* (rs 1080795) проводились с использованием SNP-специфичных коммерческих наборов (ООО НПК «СИНТОЛ»)

Анализ генетического варианта *ТУК2* проводили методом оценки длины рестрикционных фрагментов. Амплификация участка гена *ТУК2*, содержащего однонуклеотидный полиморфизм rs11085727, проводилась с использованием праймеров: прямой 5'-TGAATAACCACCACTCCT-3', обратный CACTGCGCCTGACCTATT-3' (Tamimi et al., 2024). Длина продукта ПЦР составляет 442 пары нуклеотидов (п.н.). Последующее расщепление ампликона выполнялось рестриктазой *AluI* (сайт узнавания AG↓CT). В результате, основываясь на электрофореграмме были дифференцированы аллельные варианты полиморфизма. (рисунок 2.2):

1. Генотип СС содержит один сайт рестрикции *AluI*, в результате гидролиза образуются фрагменты длиной 32, 169 и 241 п.н. (на электрофореграмме визуализируются только фрагменты 169 и 241 п.н., так как фрагмент 32 п.н. не задерживается в 2% агарозном геле).
2. Генотип ТТ содержит дополнительный сайт рестрикции *AluI* вследствие нуклеотидной замены. Образуются фрагменты 32, 49, 169 и 192 п.н. (на геле видны полосы 169 и 192 п.н.).
3. Генотип СТ представлен комбинацией фрагментов, характерных для обоих аллелей: 32, 49, 169, 192 и 241 п.н. (на геле определяются три полосы – 169, 192 и 241 п.н.).

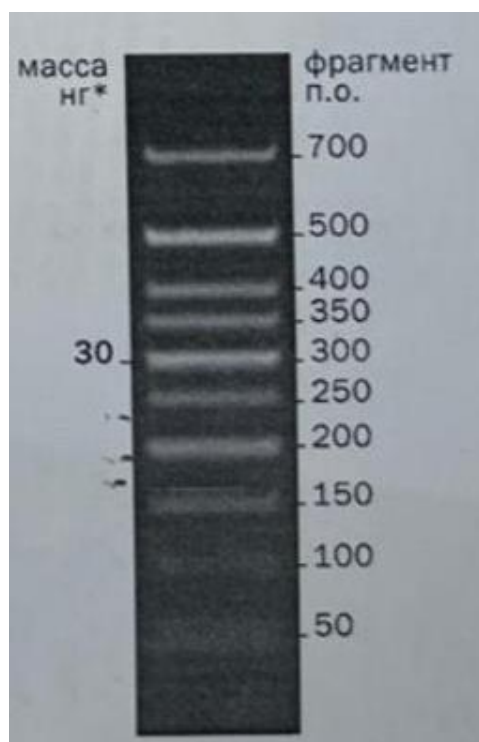


Рисунок 2.2- Электрофореграмма продуктов рестрикции локуса rs11085727 гена *TYK2* эндонуклеазой *AluI*

2.6. Методы исследования биохимических показателей сыворотки крови

Содержание общего белка, АЛТ, АСТ, глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, мочевины, креатинина, ферритина, иммуноглобулинов класса А и иммуноглобулинов класса G определяли с использованием коммерческих наборов, соответствующих международным требованиям (Вектор –бест, Новосибирск)

2.7 Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программного комплекса IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM, Армонк, США). Для оценки характера распределения количественных данных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения средних значений в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального).

Различия в распределении частот генотипов и аллелей между группами оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. При наличии ячеек с ожидаемым значением менее 5 применяли точный критерий Фишера.

Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга (HWE) оценивали с помощью критерия χ^2 (Гафарова и др., 2015). Расчёт HWE также проводили с использованием онлайн-калькулятора ([geneswellness/HWE](https://geneswellness.com/HWE)).

Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывали для оценки ассоциации между полиморфными локусами и риском тяжёлого течения коронавирусной инфекции COVID-19: ОШ > 1 - полиморфизм является фактором риска (положительная ассоциация); ОШ < 1 - полиморфизм оказывает протективный эффект (отрицательная ассоциация); ОШ = 1 - нейтральный эффект.

Для изучения межгенных взаимодействий использовали алгоритм многомерного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction - MDR) версии 3.0.2 (Rodriguez et al., 2009). ROC-анализ выполнен с использованием программы JLABROC4 (Version 2.0.0, Johns Hopkins University, Baltimore, USA. С целью выявления групп образцов со схожими профилями показателей и определения связи между этими переменными был проведен мультифакторный анализ (Multiple Factor Analysis- MFA) с помощью языка программирования R с использованием пакета программ FactoMineR и factoextra.

Для исключения ошибок первого типа при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми при скорректированном значении $p < 0,05$.

Пост-хок анализ мощности. Для значимых ассоциаций проводили пост-хок анализ статистической мощности с использованием онлайн-калькулятора (<https://clincalc.com/stats/Power.aspx>). Минимальный порог статистической мощности для подтверждения ассоциации был установлен на уровне 80%.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19

Гендерный состав в обеих группах представлен в таблице 3.1. В группе легкого течения заболевания коронавирусной инфекции женщины составили 63,7% (n=72), мужчины - 36,3% (n=41). В группе тяжелого течения доля женщин составила 68,3% (n=71), мужчин - 31,7% (n=33). Статистически значимых различий по полу между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.1. Сравнительная характеристика групп по половому составу

Группа	Мужчины n %	Женщина n %	Всего	P
Легкое течение	41 (36,3%)	72 (63.7%)	113	>0,05
Тяжелое течение	33 (31.7 %)	71 (68.3%)	104	

Возрастная характеристика пациентов представлены в таблице 3.2. Пациенты с тяжелым течением COVID-19 были достоверно старше. Средний возраст в группе тяжелого течения составил $55,1 \pm 11,1$ года (медиана - 55,0 [48,0; 63,0] лет), в группе легкого течения - $46,0 \pm 15,1$ года (медиана - 44,0 [33,0; 55,0] лет). Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Таблица 3.2. Возрастная характеристика пациентов в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Легкое течение (n=113)	Тяжелое течение (n=104)	p-value
Возраст, лет	$46,0 \pm 15,12$	$55,1 \pm 11,13$	< 0,001
Медиана (IQR)	44,0 (33,0–55,0)	55,0 (48,0–63,0)	

Минимум - максимум	18- 77	31-77	
-----------------------	--------	-------	--

Для оценки прогностической значимости возраста в отношении тяжелого течения COVID-19 был проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,687 (95% ДИ: 0,618-0,756; $p < 0,001$), что свидетельствует об умеренной дискриминационной способности данного показателя (рисунок 3.1). Оптимальное пороговое значение возраста, определенное по максимальному индексу Юдена, составило 50 лет. При данном пороге чувствительность модели достигала 70,5%, а специфичность - 59,3%. Таким образом, пациенты в возрасте 50 лет и старше имеют более высокий риск развития тяжелой формы коронавирусной инфекции.

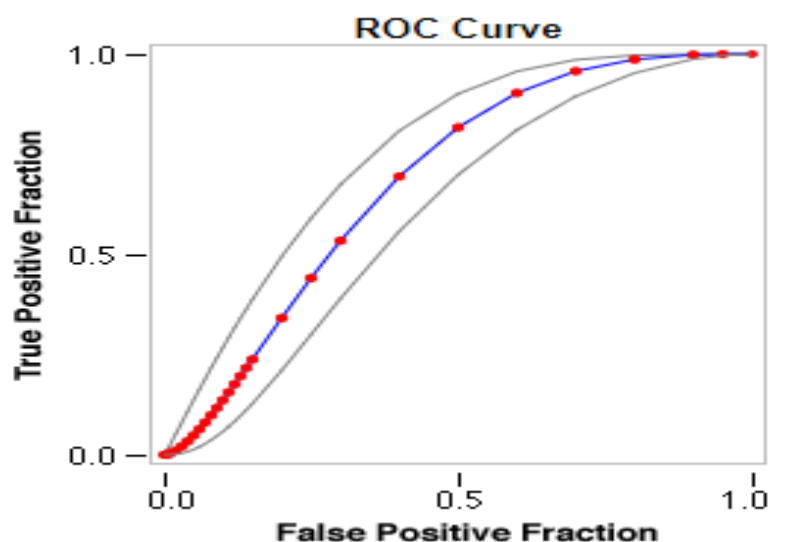


Рисунок 3.1 ROC-кривая для оценки прогностической значимости возраста в отношении тяжелого течения COVID-19 (AUC = 0,687)

В однофакторной логистической регрессии возраст продемонстрировал статистически значимую связь с риском тяжелого течения COVID-19. Увеличение возраста на один год ассоциировалось с повышением шансов развития тяжелой формы заболевания на 6,3% (OR = 1,063; 95% ДИ 1,036–1,090; $p < 0,001$).

Распределение индекса массы тела в исследуемых группах представлено на рисунке 3.2. Пациенты группы тяжелого течения характеризовались достоверно более высокими значениями ИМТ по сравнению с группой легкого течения ($p < 0,001$). Средний ИМТ в группе тяжелого течения составил $29,2 \pm 5,1$ кг/м².

(медиана -29,3 [26,1; 32,9] кг/м²), что соответствует избыточной массе тела с тенденцией к ожирению. В группе легкого течения средний ИМТ составил 25,6 ± 5,0 кг/м² (медиана - 24,8 [22,7; 28,6] кг/м²). Полученные значения свидетельствуют о более высокой распространённости избыточной массы тела среди пациентов с тяжёлым течением заболевания.

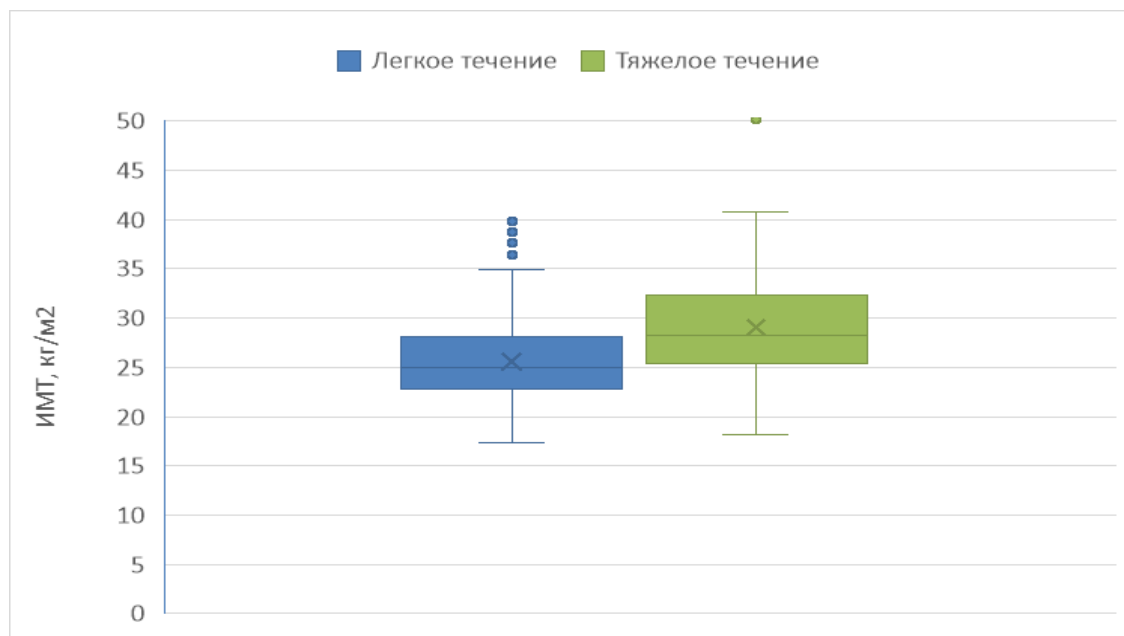


Рисунок 3.2. Распределение индекса массы тела у пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19.

Анализ структуры сопутствующей патологии показал наличие статистически значимых различий между группами пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 (таблица 3.3). Наиболее выраженные различия были выявлены в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего гипертонической болезни, а также сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени

Таблица 3.3 Структура коморбидной патологии у больных COVID-19 с лёгким и тяжёлым течением заболевания

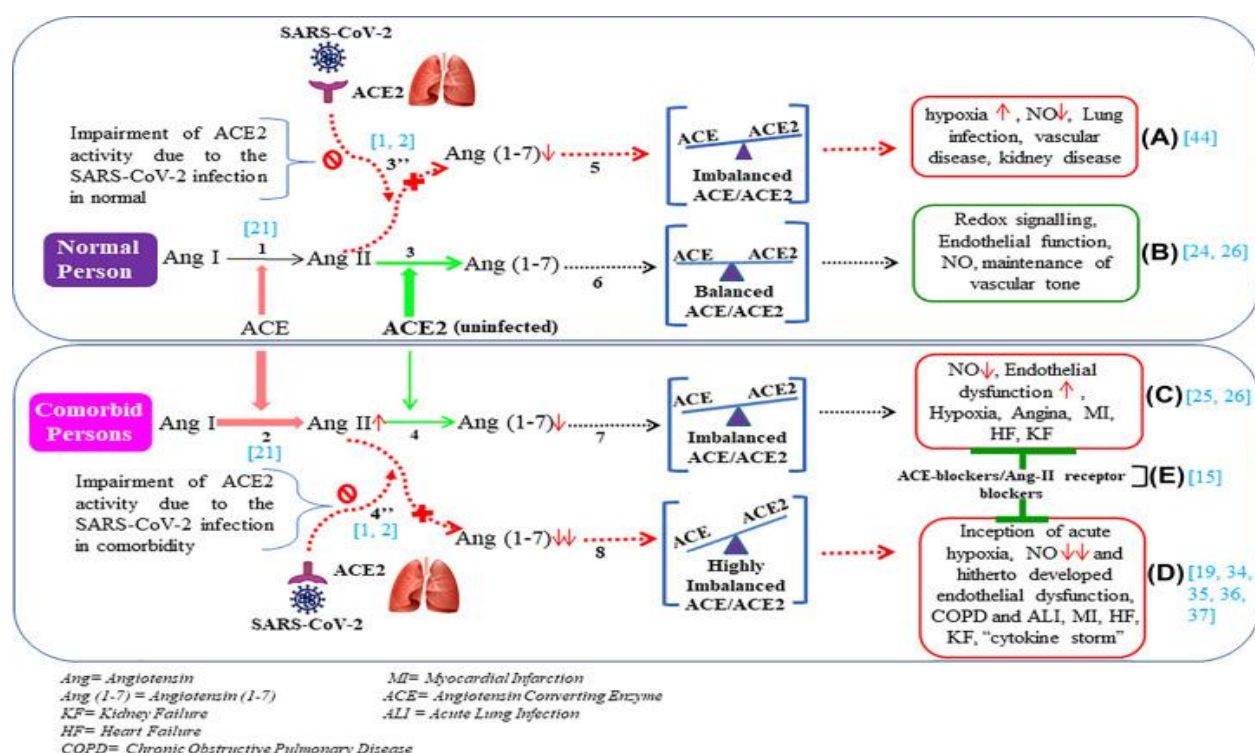
Заболевание	Лёгкое течение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	p-value
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Сердечно-сосудистые	16 (14,2%)	58 (55,8%)	<0.001
- гипертоническая болезнь	13 (11,5%)	42 (40,4%)	<0.001

- ишемическая болезнь сердца	0 (0%)	12 (11,5%)	<0,001
- другие	3 (2,7%)	4 (3,8%)	
Эндокринные и метаболические	9 (8,0%)	33 (31,7%)	<0,001
- сахарный диабет 2 типа	2 (1,8%)	9 (8,7%)	0,026
- ожирение	2 (1,8%)	2 (1,9%)	1,000
- заболевания щитовидной железы	5 (4,4%)	5 (4,8%)	1,000
- другие	0 (0%)	17 (16,3%)	
Гастроэнтерологические	16 (14,2%)	23 (22,1%)	0,042
- гастрит	13 (11,5%)	12 (11,5%)	1,00
- язвенная болезнь	2 (1,8%)	6 (5,8%)	0,156
- панкреатит	1 (0,9%)	5 (4,8%)	0,109
Респираторные (БА, ХОБЛ)	0 (0%)	4 (3,8%)	0,053
Заболевания печени (включая НАЖБП/стеатогепатоз, гепатит С)	0 (0%)	12 (11,5%)	<0,001
Онкологические заболевания	4 (3,5%)	5 (4,8%)	0,740
Аутоиммунные / ревматологические	2 (1,8%)	6 (5,8%)	0,156
Без сопутствующих заболеваний, n (%)	44 (38,9%)	26 (25,0%)	0,033

Полученные результаты свидетельствуют о существенном вкладе коморбидной патологии в формирование тяжёлого течения COVID-19. Роль сопутствующих заболеваний в исходах COVID-19 неоднократно становилось предметом анализа в исследованиях, охватывающих различные популяционные группы. Согласно данным мета-анализа Nigatu et al., 2025, в который было включено 62 исследования с участием более 600 тысяч пациентов, вероятность развития тяжелой формы COVID-19 у пациентов с гипертонией в 1,61 раза выше (ОР 1,61, 95% ДИ: 1,02, 1,57), чем у пациентов без данного заболевания (Nigatu et al 2025). Сердечно-сосудистые заболевания в исследуемой группе пациентов достоверно чаще встречались в группе тяжёлого течения (55,8% против 14,2%, $p < 0,001$), преимущественно за счёт гипертонической болезни (40,4% против 11,5%, $p < 0,001$). Ишемическая болезнь сердца зарегистрирована только в группе тяжёлого течения (12,5%, $n=12$, $p < 0,001$). Категория «другие» сердечно-сосудистые заболевания включала: в группе лёгкого течения - врождённый порок сердца ($n=1$), тахикардия ($n=1$), пролапс митрального клапана ($n=1$); в группе тяжёлого течения - экстрасистолия ($n=1$),

транзиторная ишемическая атака (n=1), постинфарктный кардиосклероз (n=2), стенокардия напряжения (n=1). Механизм влияния патологии сердечно-сосудистой системы на патогенез COVID-19 связан с несколькими факторами. SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина через экспрессию рецептора ACE2, следовательно, сопутствующие заболевания, связанные с более высокой экспрессией ACE2, могут усиливать проникновение вируса и тяжесть инфекции COVID-19 (Chatterjee et al., 2023). Дисбаланс между ACE и ACE2, возникающий при связывании вируса с рецептором, приводит к накоплению ангиотензина II (Ang II) и снижению уровня ангиотензина 1-7 (Ang 1-7), что способствует развитию гипервоспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции (Govender et al., 2022). У пациентов с гипертонической болезнью, где система РААС исходно находится в состоянии дисрегуляции, эти изменения выражены сильнее, что предрасполагает к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и тяжёлому течению COVID-19 (Kulkarni et al., 2022a).

Механизм дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при COVID-19 у пациентов с гипертонической болезнью схематически представлен на рисунке 3.3



ACE превращает Ang I (ангиотензин I) в Ang II (стрелки 1 и 2; где толстая красноватая стрелка (2) указывает на более высокую активность ACE у пациентов с гипертонией/гипергликемией/ХБП, т.е. с сопутствующими заболеваниями), а ACE2 превращает Ang II в Ang (1-7) (стрелки 3 и 4) (толстая зеленая стрелка демонстрирует более высокую активность ACE2 в норме), а пунктирные красные стрелки [3'' и 4''] указывают на активность ACE2 (нарушенная активность Θ) после связывания SARS-CoV-2. В норме активность ACE уравнивается ACE2 (стрелка 6), т.е. $ACE \approx ACE2$; Однако при заболевании наблюдается дисбаланс ACE и ACE2 (обозначено стрелкой 7), а также, при связывании SARS-CoV-2 с ACE2, отмечается значительный дисбаланс активности ACE и ACE2, то есть $ACE \gg ACE2$ из-за нарушения функции ACE2 (стрелка 8). При заражении здоровых людей SARS-CoV-2 баланс ACE и ACE2 показан стрелкой 5. Блоки A–D представляют эффект дисбаланса активности ACE и ACE2. Этот регуляторный механизм (баланс/дисбаланс) ACE и ACE2 является глобальным для определенных типов клеток. Бирюзовые квадраты ([I]) обозначают соответствующие ссылки на рисунке.

Рисунок 3.3- Баланс активности ACE и ACE2 у здоровых людей, лиц с гипертонией/гипергликемией и в случае заражения SARS-CoV-2 (Bank et al., 2021).

Эндокринные и метаболические нарушения также значительно преобладали в группе тяжёлого течения (31,7% против 8,0%, $p < 0,001$). Сахарный диабет 2 типа встречался в 4,8 раза чаще при тяжёлом течении (8,7% против 1,8%, $p = 0,026$). По данным Schlesinger и соавт. (2023), наличие диабета достоверно связано с повышением риска тяжёлого течения заболевания и летальных исходов. Аналогичные результаты были получены в глобальном метаанализе Shang и соавт. (2023), включившем почти 30 миллионов пациентов, где распространённость диабета возрастала по мере увеличения тяжести COVID-19. Вероятно, данная связь обусловлена сочетанием хронического системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляции и снижения эффективности врождённого и адаптивного иммунного ответа у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Частота ожирения и заболеваний щитовидной железы значительно не различалась между группами ($p = 1,000$ для обоих сравнений). Категория «другие» эндокринные и метаболические заболевания была представлена исключительно в группе тяжёлого течения (16,3%, $n = 17$). В данную категорию были включены следующие заболевания: дислипидемия ($n = 2$), нефропатия ($n = 1$), аденома щитовидной железы ($n = 1$), состояние после удаления щитовидной железы ($n = 1$), метаболический синдром ($n = 2$).

Гастроэнтерологические заболевания чаще наблюдались при тяжёлом течении (22,1% против 14,2%, $p = 0,042$). Гастрит встречался с одинаковой частотой в обеих группах (по 11,5%). Язвенная болезнь (5,8% против 1,8%, $p = 0,156$) и панкреатит (4,8% против 0,9%, $p = 0,109$) были более частыми в группе тяжёлого течения, однако различия не достигли статистической значимости. Несмотря на отсутствие

статистически значимых различий по отдельным нозологическим формам, полученные результаты могут отражать системный характер инфекции SARS-CoV-2. Известно, что рецептор ACE2 экспрессируется не только в эпителии дыхательных путей, но и в клетках желудочно-кишечного тракта, что создаёт условия для вовлечения органов пищеварительной системы в патологический процесс и формирования более выраженного воспалительного ответа (Saviano et al., 2026).

Хотя бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких встречались только среди пациентов с тяжёлым течением COVID-19, статистическая значимость выявленных различий достигнута не была (3,8%, $n=4$, $p=0,053$). Вероятнее всего, это связано с относительно небольшим числом наблюдений в соответствующих подгруппах. Тем не менее опубликованные метааналитические данные свидетельствуют о том, что хронические заболевания органов дыхания, особенно ХОБЛ, ассоциированы с более высоким риском тяжёлого течения коронавирусной инфекции вследствие снижения функционального резерва лёгких и повышенной восприимчивости к дыхательной недостаточности. (Aktar et al. 2020)

Интерес представляют также данные о заболеваниях печени, зарегистрированных исключительно среди пациентов с тяжёлым течением инфекции-12 случаев (11,5%, $p<0,001$). В их структуру вошли: неалкогольная жировая болезнь печени / стеатогепатоз ($n=10$), гепатит С ($n=1$), тромбоз портальной вены ($n=1$). Наиболее часто в данной группе встречался стеатогепатоз. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как проявление системной метаболической дисфункции, тесно связанной с инсулинорезистентностью и хроническим низкоинтенсивным воспалением. Согласно метаанализу Wang и соавт. (2023), наличие НАЖБП является независимым фактором риска развития тяжёлых форм COVID-19 даже после поправки на сопутствующие факторы. Кроме того, систематический обзор и метаанализ Nagarajan и соавт. (2022), включавший пациентов с различными хроническими заболеваниями печени, показал увеличение риска тяжёлого течения заболевания коронавирусной инфекции у данной категории больных.

Частота онкологических (3,5% против 4,8%, $p=0,740$) и аутоиммунных / ревматологических (1,8% против 5,8%, $p=0,156$) заболеваний значимо не различалась между группами.

Отсутствие каких-либо сопутствующих заболеваний достоверно чаще встречалось в группе лёгкого течения (38,9% против 25,0%, $p=0,033$).

Результаты исследования свидетельствуют о существенном вкладе коморбидной патологии в формирование тяжёлого течения COVID-19. Наиболее выраженные различия между группами были выявлены для сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего гипертонической болезни, а также для сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени. Полученные данные вносят вклад в понимание ведущей роли хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в патогенезе тяжёлых форм COVID-19 (рисунок 3.4).

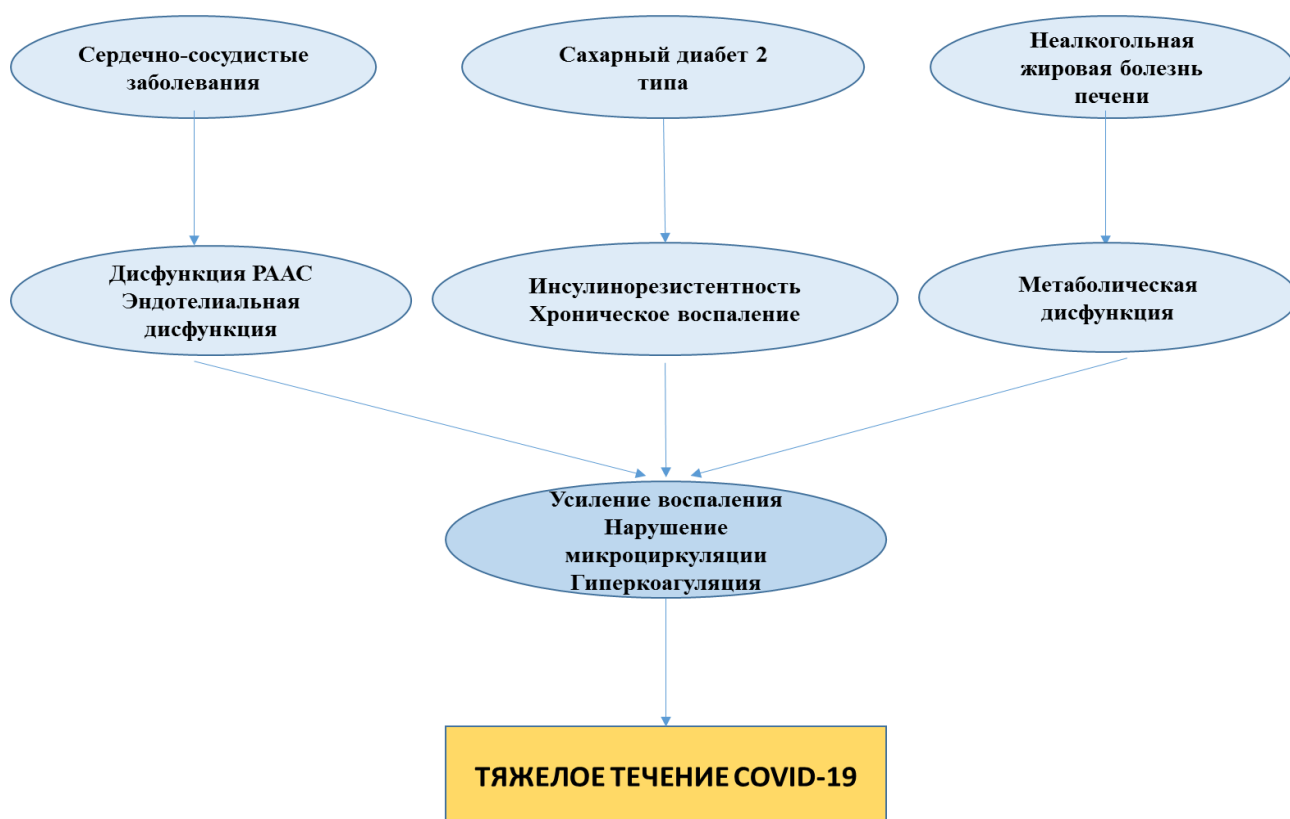


Рисунок 3.4. Основные механизмы влияния сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19.

3.2 Сравнительный анализ основных биохимических показателей в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 в постморбидный период

В ходе работы был проведён сравнительный анализ основных биохимических маркёров: глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, общего холестерина, мочевой кислоты, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также иммуноглобулины класса А и класса G у пациентов с лёгким (n=113) и тяжёлым (n=104) течением COVID-19. Полученные данные представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. Сравнительная характеристика биохимических показателей между группами пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19 (M ± SD)

Показатель	Лёгкие (n=113)	Тяжёлые (n=104)	P-value
Глюкоза (ммоль/л)	5,61 ± 1,24	7,15 ± 3,23	<0,001
HbA1c (%)	4,76 ± 0,68	5,42 ± 1,57	<0,001
Ферритин (нг/мл)	108,9 ± 102,1	144,8 ± 157,3	0,025
ЛДГ (Е/л)	338,2 ± 98,5	360,1 ± 91,8	0,090
Креатинин (мкмоль/л)	84,4 ± 18,9	92,8 ± 24,7	0,010
Холестерин (ммоль/л)	5,52 ± 1,18	6,10 ± 1,38	0,002
Мочевая кислота (мкмоль/л)	245,3 ± 58,7	269,1 ± 64,2	0,027
IgA (мг/мл)	2,35 ± 0,7	2,78 ± 1,0	0,015
IgG (мг/мл)	11,9 ± 4,2	14,5 ± 5,9	0,008
АлАТ (Е/л)	26,7 ± 19,7	28,4 ± 19,6	0,520
АсАТ (Е/л)	23,4 ± 10,0	24,9 ± 12,1	0,380

В отдалённом периоде у пациентов, перенёсших тяжёлую форму COVID-19, наблюдались статистически значимо более высокие уровни глюкозы и гликированного гемоглобина по сравнению с группой лёгкого течения заболевания ($p < 0,001$). В первых исследованиях была установлена связь гипергликемии и сахарного диабета с неблагоприятным исходом COVID-19 (Zhu et al., 2020; Cariou et al., 2020; Zhou et al., 2020). В дальнейшем было показано, что SARS-CoV-2 способен поражать β -клетки поджелудочной железы, вызывая острую гипергликемию (Müller et al., 2021). Полученные нами данные свидетельствуют, что различия в уровнях глюкозы и HbA1c сохраняются в отдалённом периоде, что может указывать на длительную декомпенсацию углеводного обмена у пациентов, перенесших тяжёлую инфекцию.

Уровень ферритина в группе пациентов с тяжёлым течением COVID-19 был статистически значимо выше, чем в группе с лёгким течением ($144,8 \pm 157,3$ нг/мл против $108,9 \pm 102,1$ нг/мл, $p = 0,025$). Экстремально высокие значения ферритина (>500 нг/мл) встречались исключительно в группе тяжёлых пациентов. Гиперферритинемия ранее была идентифицирована как маркёр цитокинового шторма при COVID-19 (Ruscitti et al., 2020). Кроме того, сывороточный ферритин, как один из биомаркеров воспалительной реакции, имеет важный клинический потенциал, позволяющий судить о тяжести течения заболевания и вероятности неблагоприятного прогноза (Полушин и др., 2021). Впоследствии ферритин стали рассматривать в качестве ключевого компонента «гиперферритинемического синдрома» при тяжёлых вирусных инфекциях (Perricone et al., 2020). Согласно современным данным, для COVID-19 характерны пороговые значения ферритина в диапазоне 500–1000 нг/мл (Громова и др., 2024). Полученные нами данные показывают, что в отдалённом периоде уровень ферритина нормализуется у большинства пациентов, однако у части перенёсших тяжёлое течение заболевания он остаётся повышенным, что может указывать на сохраняющееся субклиническое воспаление.

Уровень лактатдегидрогеназы был повышен в группе тяжёлого течения, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,090$). ЛДГ является значимым маркером разрушения тканей (Сизякина и др., 2021). Прогностическая

значимость ЛДГ при COVID-19 была установлена в работах Henry et al., 2020 и Li et al., 2020. Отсутствие значимых различий в отдалённом периоде свидетельствует, что выраженного активного повреждения тканей организма через несколько месяцев после инфекции уже не наблюдается.

Уровень креатинина был статистически значимо выше в группе пациентов, перенёсших тяжёлое течение ($p = 0,010$). Острое почечное повреждение при COVID-19 было описано уже в первых клинических исследованиях (Cheng et al., 2020; Ronco et al., 2020). Наши данные показывают, что у части пациентов функция почек не восстанавливается полностью даже в отдалённом периоде. Согласно обзору, Nlandu et al. (2024), остаточное воспаление, ассоциированное с SARS-CoV-2, может быть причиной более выраженного снижения функции почек, в том числе у пациентов, перенёсших нетяжёлый COVID-19, что обосновывает необходимость длительного мониторинга функции почек

Уровень общего холестерина был значимо выше у пациентов, перенёсших тяжёлое течение ($p = 0,002$). Это может отражать фоновые метаболические нарушения (ожирение, дислипидемию), которые сами являются факторами риска тяжёлого течения (Hariyanto et al., 2020). Альтернативное объяснение - постинфекционные изменения липидного обмена, требующие дальнейшего изучения.

Уровень мочевой кислоты был значимо выше в группе тяжёлого течения ($p = 0,027$). Ассоциация гиперурикемии с тяжестью COVID-19 была показана в крупных исследованиях (Fukushima et al., 2022; Zheng et al., 2021). Авторы связывают это с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом. Наши данные показывают, что эти различия сохраняются и в отдалённом периоде, что может указывать на персистирующее субклиническое воспаление у пациентов, перенёсших тяжёлый COVID-19.

Также в группе пациентов, перенёсших тяжёлое течение COVID-19, в отдалённом периоде сохранялись статистически значимо более высокие уровни общего IgA и IgG ($p = 0,015$ и $p = 0,008$ соответственно). Возможно, это отражает более интенсивный и длительный гуморальный ответ у пациентов, перенёсших тяжёлую инфекцию.

Статистически значимых различий по активности АЛТ и АСТ между группами не выявлено. Повышение активности трансаминаз в острую фазу COVID-19 было детально описано (Cai et al., 2020; Qiu et al., 2025). Авторы связывали это преимущественно с лекарственной нагрузкой, хотя обсуждаются также прямое цитопатическое действие вируса и цитокиновый шторм (Khan et al., 2025). Отсутствие различий в отдалённом периоде позволяет говорить о транзитном характере гепатоцеллюлярного повреждения, индуцированного SARS-CoV-2.

Как показывают наши данные, у обследованных пациентов, перенесших тяжёлую форму инфекции, сохраняются метаболические и иммунологические нарушения (гипергликемия, гиперферритинемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, повышенные IgA/IgG), а также остаточная дисфункция почек (повышенный уровень креатинина). Эти данные обосновывают необходимость длительного диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов с целью раннего выявления и коррекции постковидных метаболических осложнений.

3.3 Анализ роли полиморфных локусов генов у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19

Перед анализом ассоциаций была проведена оценка соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (HWE) в каждой группе отдельно (таблица 3.5). Ни один из 11 вариантов не нарушает HWE ($p > 0,05$ для всех сравнений). Это подтверждает качество генотипирования и позволяет надёжно использовать эти данные для дальнейших ассоциативных анализов тяжести COVID-19.

Таблица 3.5. Равновесие Харди–Вайнберга в исследуемых группах

Локус	Группа	χ^2	p-value
IL-6 (rs1800795)	Легкие	2,18	0,140
	Тяжелые	3,05	0,081
CYP3A4 (rs2740574)	Легкие	1,60	0,206
	Тяжелые	0,71	0,399
CYP2D6 (rs1065852)	Легкие	2,50	0,114

	Тяжелые	2,50	0,114
<i>CYP2D6</i> (rs3892097)	Легкие	2,42	0,120
	Тяжелые	2,08	0,149
<i>CYP3A5</i> (rs776746)	Легкие	0,75	0,386
	Тяжелые	1,18	0,277
<i>CYP1A2</i> (rs2069522)	Легкие	0,04	0,842
	Тяжелые	0,04	0,842
<i>CYP3A4</i> (rs28371759)	Легкие	0,00	0,967
	Тяжелые	0,00	0,967
<i>miR-146a</i> (rs2910164)	Лёгкие	1,16	0,281
	Тяжёлые	1,39	0,239
<i>miR-155</i> (rs767649)	Лёгкие	0,10	0,757
	Тяжёлые	0,01	0,920
<i>TYK2</i> rs11085727	Лёгкие	0,437	0,508
	Тяжёлые	1,349	0,245

3.3.1 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена *IL-6* группах пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19

В рамках настоящей работы проведён сравнительный анализ распределения генотипов и частот аллелей полиморфного локуса rs1800795 гена *IL-6* у пациентов, перенесших COVID-19 в лёгкой и тяжёлой формах. Равновесие Харди-Вайнберга в обеих выборках соблюдалось ($p=0,140$ для лёгкой, $p=0,081$ для тяжёлой). Установлены статистически значимые различия в частотах генотипов и аллелей (таблица 3.6).

Таблица 3.6 Распределение генотипов и аллелей *IL-6* rs1800795 в зависимости от тяжести COVID-19

Генотип Аллель	Легкое течение (n=113)	Тяжелое течение (n=104)	χ^2 Пирсона	p-value	OR (95% CI)
Генотипы					
GG	35 (31,0%)	52 (50,0%)	8,12	0,004	2,23 (1,28–3,89)
CG	49 (43,4%)	42 (40,4%)			-
CC	29 (25,7%)	10 (9,6%)			0,31 (0,14–0,66)
GG+CG	84 (74,3%)	94 (90,4%)	9,58	0,002	3,25 (1,49–7,08)
Аллели					
G	119 (52,7%)	146 (70,2%)	12,21	< 0,001	2,11 (1,38–3,23)
C	107 (47,3%)	62 (29,8%)			0,47 (0,31–0,72)

Генотип GG достоверно чаще встречался в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 (50,0%, n=52) по сравнению с группой легкого течения (31,0%, n=35). Это соответствовало значительному увеличению риска развития тяжелой формы заболевания (отношение шансов [OR] = 2,23; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,28-3,89; p = 0,004). Напротив, генотип CC, связанный с более низкой экспрессией IL-6, был значительно более распространен в группе легкого течения (25,7%, n=29) по сравнению с группой тяжелого течения (9,6%, n=10). Для этого генотипа было выявлено защитное действие против тяжелого течения COVID-19 (OR = 0,31; 95% ДИ: 0,14-0,66; p = 0,002). Распределение генотипа CG составило 43,4% (n=49) в группе легкого течения и 40,4% (n=42) в группе тяжелого течения, не демонстрируя статистически значимых различий между группами.

Анализ рецессивной модели GG+CG подтвердил, что гомозиготный генотип CC ассоциирован с более чем трёхкратным снижением риска тяжёлого течения (OR

= 3,25; 95% ДИ: 1,49-7,08; $p = 0,002$). При сравнении аллельных частот установлено, что аллель G значимо чаще встречался в группе тяжелого течения (70,2%, $n=146$) по сравнению с группой легкого течения (52,7%, $n=119$), что ассоциировалось с повышенным риском тяжелого течения ($OR = 2,11$; 95% ДИ: 1,38-3,23; $p < 0,001$). И наоборот, аллель C был более распространен в группе легкого течения (47,3%, $n=107$) по сравнению с группой тяжелого течения (29,8%, $n=62$), демонстрируя защитный эффект ($OR = 0,47$; 95% ДИ: 0,31-0,72; $p < 0,001$).

Полученные результаты демонстрируют, что полиморфизм rs1800795 в гене *IL-6* является значимым генетическим фактором, влияющим на тяжесть течения COVID-19. Установлено, что генотип GG и аллель G ассоциированы с более высокой вероятностью развития тяжёлых форм COVID-19, тогда как генотип CC и аллель C обладают протективным действием. Полиморфизм rs1800795 представляет собой замену гуанина на цитозин в позиции -174 промоторной области гена *IL6* [Woo et al., 2013]. Данный участок играет ключевую роль в регуляции экспрессии гена интерлейкина-6. По данным ряда исследований, носительство генотипа GG полиморфного локуса *IL-6* rs1800795 ассоциировано с более высокой транскрипционной активностью гена *IL-6* и повышенной продукцией интерлейкина-6 по сравнению с генотипом CC, хотя результаты отдельных исследований остаются неоднозначными и могут зависеть от этнической принадлежности исследуемой популяции и характера заболевания (Fishman et al., 1998; Terry et al., 2000; Tanaka et al., 2014).

Интерлейкин-6- плеiotропный цитокин, который играет центральную роль в регуляции иммунного ответа, воспаления, гемопоэза и метаболизма (Tanaka и др., 2014). В связи с этим полиморфизм *IL6* rs1800795 широко изучался как потенциальный генетический фактор, влияющий на предрасположенность к различным заболеваниям. Ассоциации данного полиморфизма описаны при ревматоидном артрите (Pawlik et al., 2005), системной красной волчанке (Lee et al., 2012), воспалительных заболеваниях кишечника (Liu W. et al., 2021), сердечно-сосудистых заболеваниях (Georges et al., 2001), сахарном диабете 2 типа (Kubaszek et al., 2003) и

некоторых злокачественных новообразованиях (Harun-Or-Roshid et al., 2021). Вместе с тем результаты исследований свидетельствуют о том, что влияние данного полиморфизма на риск развития различных заболеваний носит популяционно-зависимый характер и может различаться в зависимости от этнической принадлежности обследуемых групп и особенностей изучаемой патологии. Ключевым патогенетическим механизмом тяжелых форм COVID-19 является неконтролируемый системный воспалительный ответ, известный как "цитокиновый шторм", в котором IL-6 играет центральную роль (Conti et al., 2020; Moore et al., 2020). Повышенные уровни IL-6 в сыворотке крови пациентов с COVID-19 коррелируют с тяжестью заболевания, необходимостью в искусственной вентиляции легких, развитием ОРДС и повышенной смертностью (Liu et al., 2020; Herold et al., 2020).

Обнаруженная ассоциация генотипа GG и аллеля G с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 в нашем исследовании логично объясняется их связью с более высокой продукцией IL-6, что вероятно приводит к более выраженному воспалительному ответу на вирусную инфекцию. И наоборот, носительство генотипа CC или аллеля C, ассоциированное с более низкой продукцией IL-6, может способствовать более умеренному и контролируемому воспалительному ответу, тем самым обеспечивая защитный эффект.

Связь полиморфного локуса rs1800795 с тяжестью COVID-19 активно изучается в различных популяциях. Носительство генотипа GG ассоциировано с повышенным риском развития синдрома активации макрофагов и потребностью в госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии у пациентов в Турции. (Kerget et al., 2021). Однако существуют и работы, не выявившие значимых ассоциаций или показавшие иные результаты в специфических этнических группах, что может быть связано с различиями в дизайне исследований, размере выборки, этническом составе когорт и взаимодействием с другими генетическими или средовыми факторами (Иванова и др., 2024(a); Chandra et al., 2024).

Несмотря на вариабельность клинических данных, полиморфизм rs1800795 является генетическим маркером с доказанной функциональной значимостью. Его

способность влиять на интенсивность воспалительных и иммунных реакций позволяет рассматривать этот локус как приоритетный объект исследований при заболеваниях, протекающих с выраженным системным воспалением.

Распределение аллелей rs1800795 в исследуемых группах выглядит следующим образом: G - 61,1%, C - 38,9%. Эти показатели близки к значениям, зарегистрированным для европейских популяций в базе «1000 геномов» (рисунок 3.5).

rs1800795 SNP

Most severe consequence

Alleles

Change tolerance

Location

Co-located variant

Evidence status

Clinical significance

HGVs names

Synonyms

Genotyping chips

Original source

About this variant

5 prime UTR variant | [See all predicted consequences](#)

C/G/T | Ancestral: G | Highest population MAF: 0.48

CADD: G:16.43, T:16.82 | GERP: -0.20

Chromosome 7:22727026 (forward strand) | VCF: 7 22727026 rs1800795 C G,T

HGMD-PUBLIC CR983402

?

This variant has 6 HGVS names - [Show](#)

This variant has 9 synonyms - [Show](#)

This variant has assays on 5 chips - [Show](#)

Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) | [View in dbSNP](#)

This variant has predicted consequences for [2 transcripts](#), [1 regulatory feature](#), has [3009 sample genotypes](#), is associated with [12 phenotypes](#) and is mentioned in [1550 citations](#).

Population genetics

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies

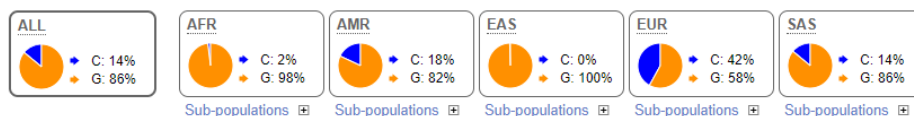


Рисунок 3.5- Распределение полиморфного локуса гена *IL-6* rs1800795 в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:22726526-22727526;v=rs1800795;vdb=variation;vf=480750187

3.3.2 Изучение особенностей распределения генотипов и аллельных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2* и *CYP3A4* у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19

Инфекция и воспаление тесно связаны с экспрессией и активностью цитохромов P450 в различных тканях (Wang G. et al., 2022). Воспаление часто сопровождается подавлением ферментов P450, метаболизирующих ксенобиотики, включая лекарственные препараты (Lenoir C. et al., 2021). При COVID-19 чрезмерная воспалительная реакция и повышенный иммунный ответ негативно влияют на экспрессию ферментов P450 (Qin et al., 2020). Доказано, что эндогенные маркеры воспаления (цитокины, адипокины, оксид азота и его липидные

метаболиты, активные формы кислорода и др.) могут модулировать активность CYP (de Jong et al., 2020).

Иммунный ответ при COVID-19, особенно при тяжелом течении, характеризуется цитокиновым штормом, лимфопенией и аномальной активацией макрофагов, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти (Xu et al., 2020; Jamal et al., 2021). Сверхпродукция провоспалительных цитокинов во время тяжелой формы COVID-19 подавляет P450 и вызывает высвобождение новых цитокинов, что еще больше снижает экспрессию CYP (Wang G. et al., 2022; Lim et al., 2023). Роль цитохромов в патогенезе COVID-19 представлены на рисунке 3.6.

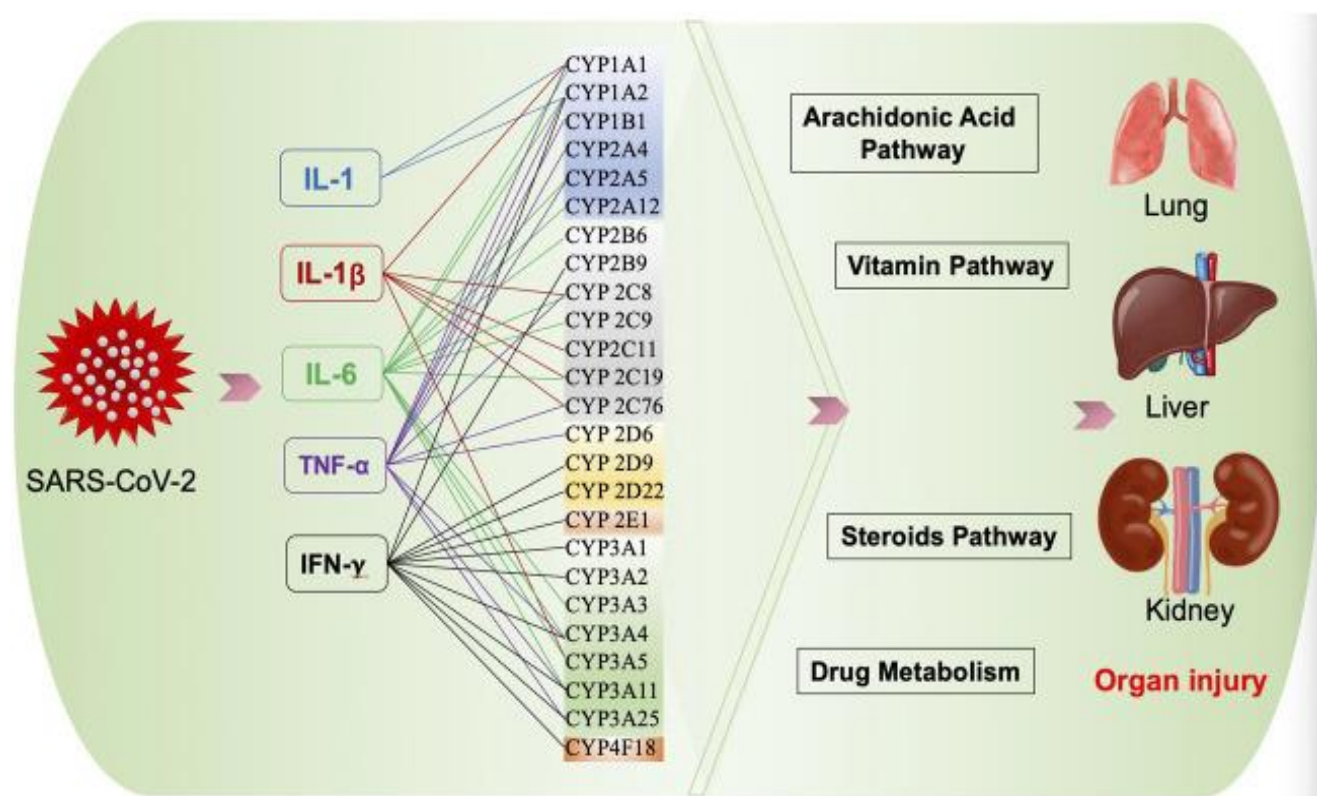


Рисунок 3.6- Возможное влияние CYP на COVID-19 (Wang G. et al., 2022)

Исследование Lenoir C. et al. (2021) с использованием метода Женевского коктейля показало, что инфекция SARS-CoV-2 и последующее воспаление оказывают изоформно-специфическое влияние на активность CYP. У пациентов с COVID-19 активность CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A была ниже нормы, тогда как

активность CYP2B6 и CYP2C9 увеличилась, а CYP2D6 не изменилась. Уровни С-реактивного белка и TNF в сыворотке крови были значительно выше во время заражения SARS-CoV-2 (Lenoir et al., 2021). CYP3A4 играет ведущую роль в биотрансформации лекарственных средств при COVID-19, метаболизируя 50-70% препаратов и считаясь «рабочей лошадкой» и «резервной системой» семейства CYP450. Идентифицировано 43 аллели CYP3A4, что обуславливает вариабельность его экспрессии и вносит вклад в патогенез коронавирусной болезни (Wang G. et al., 2022; Lenoir et al., 2022; Eikelenboom-Schieveld et al., 2023). Наибольшая степень ингибирования при COVID-19 была показана для CYP2C19 (75%), обратно пропорционально уровням С-реактивного белка (СРБ). Активность CYP1A2 снижалась на 53% и также находилась в обратной зависимости от уровней СРБ (Lenoir et al., 2022).

Помимо биотрансформации ксенобиотиков, CYP участвуют в биосинтезе или катаболизме стероидов, витаминов, эйкозаноидов и жирных кислот, которые могут быть вовлечены в патогенез COVID-19. Полиненасыщенная арахидоновая кислота (АК, C20:4), как источник медиаторов воспаления (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов), также играет роль в патогенезе COVID-19. Метаболизм АК был одним из наиболее нарушенных путей при инфекции SARS-CoV-2 (Nanda et al., 2021). Ферменты CYP4A1 и CYP4A2 превращают АК в гидроксикоизометилкетеновые кислоты (HETE), способствующие экспрессии воспалительных цитокинов и молекул адгезии (Ishizuka et al., 2008).

С целью оценки возможной роли полиморфных локусов генов CYP2D6 (rs1065852, rs3892097), CYP3A5 (rs776746), CYP1A2 (rs2069522) и CYP3A4 (rs28371759) в формировании предрасположенности к тяжёлому течению COVID-19 был проведён сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей указанных генетических маркеров в группах пациентов с лёгкой и тяжёлой формами заболевания. Установлено, что распределение генотипов и аллелей всех исследованных полиморфных локусов соответствовало равновесию Харди-Вайн-

берга. Результаты сравнительного анализа частот генотипов и аллельных вариантов *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP1A2* и *CYP3A4* в зависимости от тяжести течения COVID-19 представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 Распределение генотипов и аллельных вариантов генов *CYP2D6* rs1065852, rs3892097, *CYP3A5* rs776746, *CYP1A2* rs2069522 и *CYP3A4* rs28371759 у пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19

Ген / SNP	Гено- типы / Аллели	Лёгкое те- чение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	χ^2	p- value	OR (95% ДИ)
CYP2D6 (rs1065852, C>T)						
Генотипы						
	CC	70 (61,9%)	74 (71,2%)	2,08	0,149	0,67 (0,37– 1,19)
	CT	41 (36,3%)	29 (27,9%)			1,00
	TT	2 (1,8%)	1 (1,0%)			0,47 (0,04– 5,33)
Аллели						
C	181 (80,1%)	177 (85,1%)		3,26	0,071	1,00
T	45 (19,9%)	31 (14,9%)				0,70 (0,42– 1,18)
CYP2D6 (rs3892097, G>A)						
Генотипы						
GG	84 (74,3%)	78 (75,0%)		0,18	0,913	1,00

Ген / SNP	Гено- типы / Аллели	Лёгкое те- чение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	χ^2	p- value	OR (95% ДИ)
GA	29 (25,7%)	25 (24,0%)				0,93 (0,50– 1,71)
AA	0 (0%)	1 (1,0%)				-
Аллели						
G	197 (87,2%)	181 (87,0%)		0,43	0,511	1,00
A	29 (12,8%)	27 (13,0%)				1,01 (0,58– 1,78)
CYP3A5 (rs776746, A>G)						
Генотипы						
GG	96 (85,0%)	86 (82,7%)		0,55	0,760	1,00
GA	17 (15,0%)	16 (15,4%)				1,05 (0,50– 2,22)
AA	0 (0%)	2 (1,9%)				-
Аллели						
G	209 (92,5%)	188 (90,4%)		0,56	0,456	1,00
A	17 (7,5%)	20 (9,6%)				1,31 (0,66– 2,57)
CYP1A2 (rs2069522, T>C)						
Генотипы						

Ген / SNP	Гено- типы / Аллели	Лёгкое те- чение (n=113)	Тяжёлое течение (n=104)	χ^2	P- value	OR (95% ДИ)
TT	110 (97,3%)	101 (97,1%)		0,04	0,849	1,00
CT	3 (2,7%)	3 (2,9%)				1,09 (0,21– 5,54)
CC	0 (0%)	0 (0%)				-
Аллели						
T	223 (98,7%)	205 (98,6%)		0,04	0,838	1,00
C	3 (1,3%)	3 (1,4%)				1,09 (0,21– 5,54)
CYP3A4 (rs28371759, A>G)						
Генотипы						
AA	112 (99,1%)	103 (99,0%)		0,09	0,766	1,00
AG	1 (0,9%)	1 (1,0%)				1,09 (0,07– 17,64)
GG	0 (0%)	0 (0%)				-
Аллели						
A	225 (99,6%)	207 (99,5%)		0,09	0,765	1,00
G	1 (0,4%)	1 (0,5%)				1,09 (0,07– 17,55)

Ген *CYP2D6* кодирует один из ключевых ферментов системы цитохрома P450, участвующий в метаболизме широкого круга лекарственных средств. Данный фермент обеспечивает биотрансформацию значительной части клинически применяемых препаратов, включая антидепрессанты, антипсихотические средства, β -адреноблокаторы, антиаритмические препараты, опиоидные анальгетики и ряд противоопухолевых средств (Zanger et al., 2004; Zanger et al., 2013). Ген *CYP2D6* характеризуется высокой степенью полиморфизма. Для него описано большое число аллельных вариантов, определяющих снижение, отсутствие или повышение ферментативной активности, что лежит в основе формирования фенотипов медленного, промежуточного, нормального и ультрабыстрого метаболизма (Gaedigk et al., 2017; Pratt et al., 2018). В условиях пандемии COVID-19 интерес к полиморфизму *CYP2D6* был связан не только с его фармакогенетической значимостью, но и с возможным влиянием межиндивидуальных различий лекарственного метаболизма на клиническое течение инфекции, эффективность проводимой терапии и риск нежелательных лекарственных реакций, особенно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания, получавших многокомпонентное лечение (Takahashi et al., 2020; Badary, 2021; Fricke-Galindo et al., 2021).

В настоящем исследовании были проанализированы два полиморфных локуса *CYP2D6* - rs1065852 и rs3892097 у пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19. Локус rs1065852 соответствует замене с.100C>T и относится к числу ключевых вариантов, входящих в состав аллеля *CYP2D6* 10. Данный полиморфизм ассоциирован со снижением активности фермента и рассматривается как один из маркеров промежуточного метаболизма. Локус rs3892097 (1846G>A) является основным молекулярным маркером аллеля *CYP2D6* 4. Данный вариант затрагивает сайт сплайсинга, нарушает нормальную обработку пре-мРНК и приводит к синтезу нефункционального белка, вследствие чего рассматривается как аллель отсутствия функции (Sachse et al., 1997; Pratt et al., 2018). Таким образом, оба исследованных локуса представляют собой функционально значимые варианты

CYP2D6, однако отражают различные механизмы снижения активности фермента: rs1065852 связан преимущественно с её уменьшением, тогда как rs3892097 - с выраженным нарушением или полной утратой ферментативной функции.

Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей *CYP2D6* rs1065852 у пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами. Генотип CC встречался у 61,9% пациентов в группе легкого течения и у 71,2% в группе тяжелого течения, однако различия не достигли статистической значимости ($p = 0,149$). Наблюдался лишь незначительный тренд к ассоциации, требующий дальнейшего изучения на более крупных выборках. Генотип TT отмечен у 1,8% пациентов в группе легкого течения и у 1,0% - в группе тяжелого течения.

Частоты генотипов и аллелей локуса *CYP2D6* rs3892097 у пациентов с тяжёлым течением заболевания не отличались от таковых в группе пациентов с лёгкой формой COVID-19 ($p = 0,913$ $p=0,511$ соответственно). Таким образом ассоциация данных полиморфных локусов с тяжестью COVID-19 отсутствует.

CYP2D6 не относится к числу генов, непосредственно определяющих проникновение SARS-CoV-2 в клетку, распознавание вируса или запуск основных воспалительных каскадов. Вместе с тем данный ген может иметь значение для клинического течения COVID-19 опосредованно - через межиндивидуальные различия в метаболизме лекарственных средств, вариабельность экспозиции препаратов, вероятность токсических эффектов и выраженность межлекарственных взаимодействий. Именно поэтому исследование функционально значимых генетических вариантов *CYP2D6* у пациентов с COVID-19 представляется обоснованным не только с фармакогенетической, но и с клинико-прогностической точки зрения.

В период пандемии COVID-19 пациенты, особенно с тяжёлым течением заболевания, часто получали многокомпонентную терапию, включавшую противовирусные, антибактериальные, противовоспалительные, антикоагулянтные и симптоматические препараты, а также средства для коррекции сопутствующей

патологии. В условиях такой полипрагмазии индивидуальные особенности активности ферментов системы цитохрома P450 потенциально могли влиять на концентрацию препаратов в плазме, скорость их элиминации, риск накопления активных метаболитов и вероятность развития нежелательных реакций. Кроме того, тяжёлое течение COVID-19 сопровождалось выраженным системным воспалением, которое само по себе способно изменять экспрессию и активность ферментов биотрансформации. Следовательно, генетически детерминированные различия активности *CYP2D6* могли модифицировать клинический ответ на терапию именно в условиях воспалительного стресса и высокой лекарственной нагрузки.

Полиморфный локус rs1065852 гена *CYP2D6* 10 ассоциирован со сниженной активностью фермента. Выраженность этого эффекта зависит от аллельного контекста, сочетания с другими вариантами *CYP2D6* и суммарного генетического профиля пациента (Gaedigk et al., 2017). В фармакогенетических исследованиях данный вариант традиционно связывают с уменьшением скорости метаболизма субстратов *CYP2D6* и, как следствие, с изменением лекарственной экспозиции. В контексте COVID-19 такие различия могли приобретать клиническое значение в тех случаях, когда пациенты получали препараты, метаболизм которых зависит от *CYP2D6*, либо при наличии сопутствующей терапии, способной конкурировать за одни и те же пути биотрансформации. Обзорные работы, посвящённые фармакогенетике COVID-19, действительно рассматривают *CYP2D6* как один из генов-кандидатов, потенциально влияющих на индивидуальный ответ на лекарственную терапию при SARS-CoV-2-инфекции (Takahashi et al., 2020; Badary, 2021; Fricke-Galindo et al., 2021). Хотя эти данные не доказывают прямого влияния rs1065852 на патогенез тяжёлого COVID-19, они подтверждают рациональность изучения данного локуса в составе панели генетических маркеров, способных модифицировать течение заболевания опосредованно, через особенности фармакокинетики и переносимости терапии. Наблюдаемый в нашем исследовании незначительный тренд для rs1065852 ($p = 0,149$) может указывать на потенциальную, но статистически недостоверную связь, требующую дальнейшего изучения на более крупных выборках.

Частота аллеля С гена *CYP2D6* rs1065852 в нашей выборке пациентов составила 82,5%, аллеля Т - 17,5%. Близкие по значению частоты были обнаружены в проекте «1000 геномов» для европейской и американской популяций (рисунок 3.7)

rs1065852 SNP

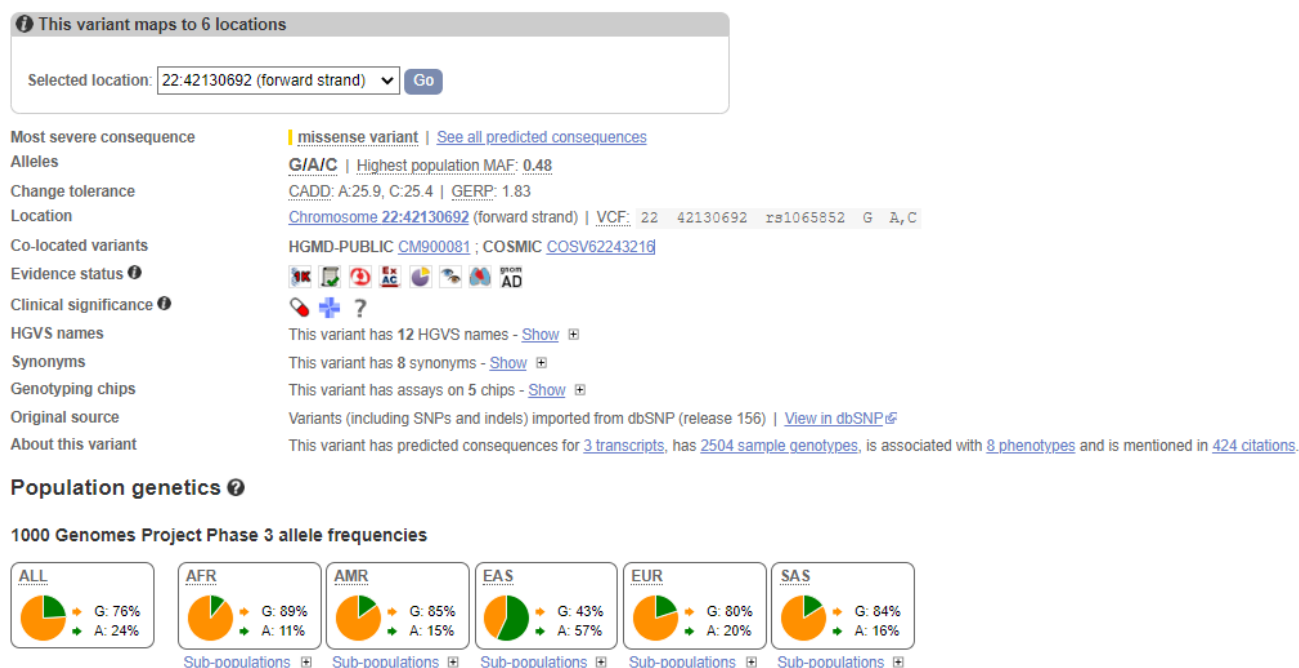


Рисунок 3.7 - Распределение полиморфного локуса гена *CYP2D6* rs1065852 (с.100С>Т) в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=22:4213019-242131192;v=rs1065852;vdb=variation;vf=1093734929

Вариант 1846G>A, соответствующий аллелю *CYP2D6* 4, является одним из наиболее значимых фармакогенетических маркеров данного гена, особенно для популяций европейского происхождения, где он широко распространён и существенно влияет на формирование фенотипа медленного метаболизма (Zanger et al., 2013; El Akil et al., 2022, Иванова и др., 2024(б)). Поскольку rs3892097 нарушает нормальный сплайсинг и приводит к синтезу нефункционального фермента, его клиническое значение может быть более выраженным, чем у вариантов, лишь частично снижающих активность *CYP2D6*. В условиях COVID-19 это могло иметь значение прежде всего для пациентов, получавших комплексную терапию, при

которой фармакокинетическая нагрузка на систему биотрансформации возрастала. Наличие аллеля *CYP2D6* 4 потенциально могло способствовать изменению профиля лекарственного ответа, накоплению исходного соединения или изменению соотношения между родительским препаратом и его метаболитами, что, в свою очередь, могло влиять на переносимость лечения и косвенно - на клиническую динамику заболевания. Отсутствие статистически значимой ассоциации rs3892097 с тяжёлым течением COVID-19 в настоящем исследовании указывает на то, что в исследованной выборке данный эффект, по-видимому, не реализовался в форме самостоятельного генетического предиктора тяжести инфекции. Но это не исключает его потенциальной значимости в других клинических моделях, например, при анализе особенностей ответа на конкретные препараты, частоты лекарственных осложнений, длительности госпитализации или неблагоприятных исходов на фоне определённых схем терапии.

При сравнении частот аллелей полиморфного локуса гена *CYP2D6* rs3892097 (G>A) с частотами аллелей в других популяциях было обнаружено, что в исследуемых группах частоты аллелей данного гена (G-87,1% и A-12,9%) близки к частотам европейской и южноазиатской популяций. (рисунок 3.8)

rs3892097 SNP

This variant maps to 6 locations

Selected location: 22:42128945 (forward strand) [Go](#)

Most severe consequence | splice acceptor variant | [See all predicted consequences](#)

Alleles | C/A/G/T | Highest population MAF: 0.24

Change tolerance | CADD: A:33, G:33, T:34 | GERP: 1.66

Location | [Chromosome 22:42128945](#) (forward strand) | VCF: 22 42128945 rs3892097 C A, G, T

Co-located variants | COSMIC [COSV62243440](#) ; HGMD-PUBLIC [CS900241](#)

Evidence status | 

Clinical significance | 

HGVS names | This variant has 12 HGVS names - [Show](#)

Synonyms | This variant has 10 synonyms - [Show](#)

Genotyping chips | This variant has assays on 5 chips - [Show](#)

Original source | Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) | [View in dbSNP](#)

About this variant | This variant has predicted consequences for [3 transcripts](#), has [2504 sample genotypes](#), is associated with [9 phenotypes](#) and is mentioned in [477 citations](#).

Population genetics

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies

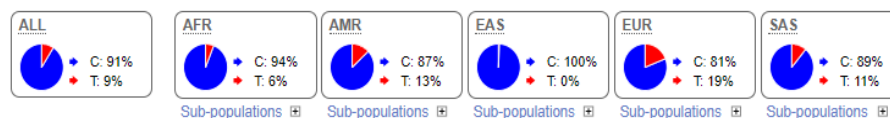


Рисунок 3.8 - Распределение полиморфного локуса гена *CYP2D6* rs3892097 (G>A) в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs3892097;vdb=variation

В настоящем исследовании статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного локуса *CYP3A5* rs776746 между пациентами с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 выявлено не было. Большинство пациентов в обеих группах имели генотип GG (85,0% в группе легкого течения и 82,7% в группе тяжелого течения). Генотип AA встречался только в группе тяжелого течения (2 случая, 1,9%).

Полиморфизм *CYP3A5* rs776746 относится к числу функционально значимых фармакогенетических вариантов, поскольку связан с нарушением сплайсинга пре-мРНК, снижением или отсутствием экспрессии фермента *CYP3A5* у носителей аллеля 3 (Kuehl et al., 2001; Pratt et al., 2023).

Известно, что *CYP3A5* участвует в метаболизме около 30% клинически используемых препаратов (Galaviz-Hernández et al., 2020). В исследовании, проведённом в Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург), было показано, что носители варианта *CYP3A5**3 имеют более низкую активность фермента и, как следствие, требуют коррекции доз препаратов, метаболизирующихся этим путём (Шумаков и др., 2022). Ряд исследований, включая работы Темирбулатова и соавт. (2022) и Шевчук и соавт. (2024), продемонстрировали, что носительство аллеля *CYP3A5**3 ассоциировано с повышением уровня АлАТ и АсАТ в 2–3 раза выше верхней границы нормы у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир. Более того, с применением методов машинного обучения было установлено, что носительство генотипа AG по rs776746 является одним из ключевых предикторов развития лекарственного поражения печени при терапии ремдесивиром (значимость 10,04%) (Шевчук и др., 2024). Эти данные позволяют предположить, что клиническая значимость *CYP3A5* rs776746 при

COVID-19, вероятно, определяется не прямым влиянием на тяжесть инфекционного процесса, а участием в межиндивидуальной вариабельности лекарственного ответа.

Частота аллеля G полиморфного локуса *CYP3A5* rs776746 в исследуемой выборке составила 91,5%, аллеля A - 8,5%, что в целом соответствует распределению данного варианта в европейских популяциях (рисунок 3.9)

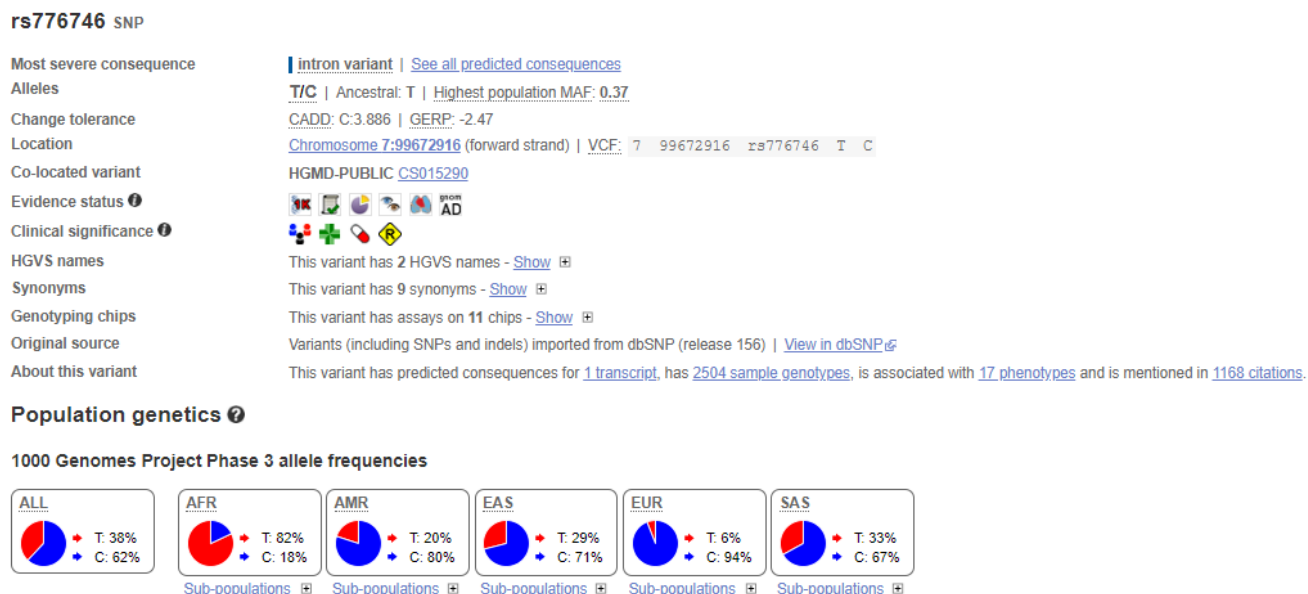


Рисунок 3.9 - Популяционные частоты аллеля *CYP3A5* rs3892097 (G>A) в разных популяциях мира.

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:99672416-99673416;v=rs776746;vdb=variation;vf=480709953

Полиморфный локус гена *CYP1A2* rs2069522 характеризовался низкой частотой минорного аллеля. Генотип ТТ встречался у 97,3% пациентов с лёгким течением COVID-19 и у 97,1% пациентов с тяжёлым течением заболевания, тогда как гетерозиготный генотип СТ был выявлен у 2,7% и 2,9% обследованных соответственно. Генотип СС в исследуемых группах не обнаружен. Частоты аллелей также были практически идентичны: аллель Т составил 98,7% в группе лёгкого течения и 98,6% в группе тяжёлого течения, аллель С - 1,3% и 1,4% соответственно. Статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей

rs2069522 между группами выявлено не было ($p = 0,849$ и $p = 0,838$ соответственно), что указывает на отсутствие ассоциации данного локуса с тяжестью COVID-19 в исследованной выборке.

Ген *CYP1A2* кодирует один из ключевых ферментов I фазы биотрансформации, участвующий в метаболизме кофеина, теофиллина, клозапина, оланзапина, дулоксетина, лидокаина и ряда эндогенных соединений (Zanger, 2013; Zhou et al., 2009). Активность *CYP1A2* характеризуется выраженной межиндивидуальной вариабельностью и определяется сочетанием генетических и внешнесредовых факторов, включая курение, особенности питания, лекарственные взаимодействия и воспалительный статус организма (Gunes et al., 2008; Zanger et al., 2013). Полиморфизм rs2069522 локализован в регуляторной области гена *CYP1A2* и рассматривается как вариант, потенциально способный влиять на уровень экспрессии фермента, хотя его функциональная значимость изучена существенно меньше, чем у наиболее исследованных вариантов *CYP1A2* (Zhou et al., 2009; Koonrungsomboon et al., 2018).

Отсутствие ассоциации rs2069522 с тяжестью COVID-19 в настоящем исследовании, вероятно, связано с крайне низкой частотой аллеля С в обследованной выборке, что ограничивает статистические возможности для выявления межгрупповых различий. Вместе с тем в ряде работ генетические варианты *CYP1A2* рассматриваются как потенциальные модификаторы клинической вариабельности COVID-19 и лекарственного ответа на фоне инфекции. В частности, в исследовании Н.И. Барановой и соавт. гетерозиготный генотип СТ rs2069522 статистически значимо чаще выявлялся у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 по сравнению с пациентами с более благоприятным течением заболевания. Полученные нами данные не подтверждают связь rs2069522 с тяжестью COVID-19, однако не исключают возможной клинической значимости этого варианта в других выборках и при дальнейшем изучении роли *CYP1A2* в фармакогенетике SARS-CoV-2-инфекции.

Частота аллеля С гена *CYP1A2* rs2069522 в нашей выборке пациентов составила 1,4%, аллеля Т - 98,6 %. Близкие по значению частоты были обнаружены в

проекте «1000 геномов» для европейской и американской популяций (рисунок 3.10)

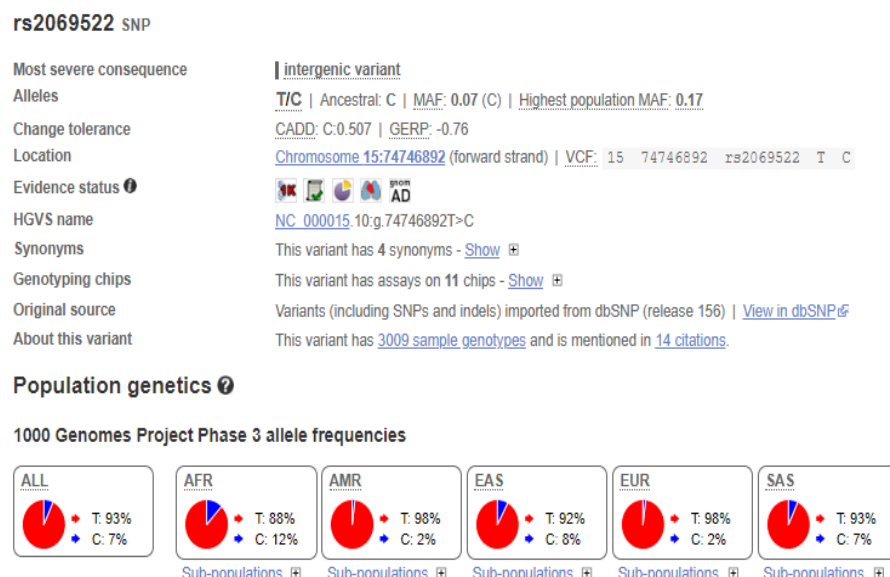


Рисунок 3.10 - Распределение полиморфного локуса гена *CYP1A2* rs2069522 в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=15:74746392-74747392;v=rs2069522;vdb=variation;vf=887163388

Низкая частота минорного аллеля rs28371759 гена *CYP3A4* (также известный как *CYP3A4**22) была отмечена во всех исследуемых группах. Генотип AA встречался у 99,1% пациентов в группе легкого течения и у 99,0% в группе тяжелого течения. Гетерозиготный генотип AG отмечен у 0,9% и 1,0% пациентов соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,766$).

Фермент *CYP3A4* является наиболее важным представителем семейства цитохромов P450, так как он участвует в метаболизме более 50% всех клинически используемых лекарственных средств, включая антибиотики, противовирусные препараты и глюкокортикостероиды (Zanger et al., 2013). Полиморфизм rs28371759, расположенный в 6-м интроне гена *CYP3A4* и известный как аллель *CYP3A4**22, ассоциирован со снижением уровня экспрессии мРНК и, как следствие, с уменьшением функциональной активности фермента (Zanger et al., 2013).

Субстратами CYP3A4 являются многие препараты, входящие в протоколы лечения инфекции SARS-CoV-2, такие как дексаметазон и некоторые противовирусные средства (Lim et al., 2023). Теоретически, наличие аллеля *22 (G) должно приводить к замедлению метаболизма этих препаратов, повышению их концентрации в плазме крови и потенциальному усилению как терапевтического эффекта, так и риска нежелательных побочных реакций. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов rs28371759 между группами с легким и тяжелым течением COVID-19 ($p = 0,766$)

Частоты аллелей rs28371759 гена CYP3A4 в исследуемой выборке составило 1,4 % для аллеля C и 98,6% для аллеля T, что близко к частотам аллелей данного гена в европейской популяции (рисунок 3.11)

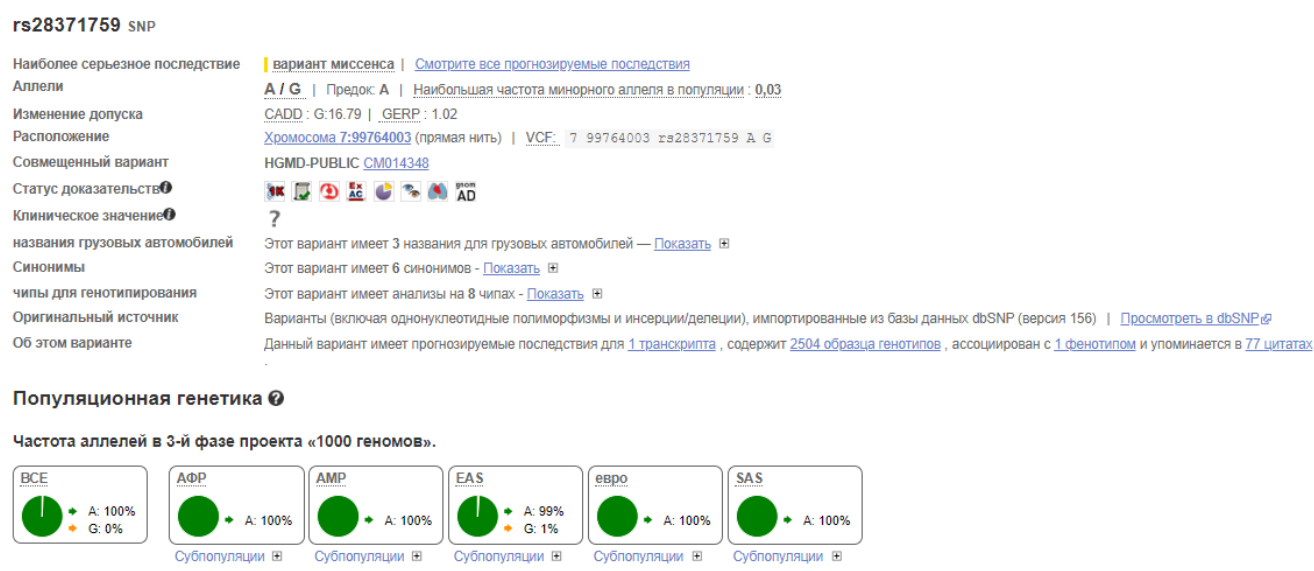


Рисунок 3.11 - Распределение полиморфного локуса гена CYP3A4 rs28371759 в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:99763503-99764503;v=rs28371759;vdb=variation;vf=481173908

3.3.3 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена CYP3A4 rs2740574 в группах пациентов с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции

Распределение генотипов и аллелей *CYP3A4* rs2740574 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (HWE) ($p=0,206$ для группы пациентов с легкой степенью тяжести и $p=0,399$ для пациентов с тяжелой степенью COVID-19). Изучаемый полиморфизм ассоциирован с тяжестью течения COVID-19 ($\chi^2 = 9,78$; $p = 0,008$). Данные генотипирования представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Распределение генотипов и аллелей *CYP3A4* rs2740574 в зависимости от тяжести COVID-19

Генотип / Аллель	Легкое течение (n=113)	Тяжелое течение (n=104)	χ^2 Пирсона	p-value	OR (95% CI)
Генотипы					
AA	89 (78,8%)	94 (90,4%)	9,78	0,008	2,53 (1,15–5,59)
AG	24 (21,2%)	8 (7,7%)			0,32 (0,14–0,74)
GG	0 (0%)	2 (1,9%)			-
AG+GG	24 (21,2%)	10 (9,6%)	5,55	0,018	0,39 (0,18–0,86)
Аллели					
A	202 (89,4%)	196 (94,2%)	3,02	0,082	2,02 (0,90–4,54)
G	24 (10,6%)	12 (5,8%)			0,52 (0,25–1,07)

Гомозиготный генотип AA достоверно чаще встречался в группе тяжелого течения по сравнению с группой легкого течения (90,4% против 78,8%; OR = 2,53; 95% ДИ: 1,15–5,59; $p = 0,018$). Гетерозиготный генотип AG наблюдался преимущественно в группе легкого течения (21,2% против 7,7%). При сравнении AG с референсным генотипом AA установлен протективный эффект (OR = 0,32; 95% ДИ: 0,14–0,74; $p = 0,007$).

Генотип GG встречался только в группе тяжелого течения (2 случая, 1,9%). В связи с крайне малой частотой данного генотипа статистически значимые выводы о его влиянии сделать невозможно.

Анализ доминантной модели (AG+GG) подтвердил, что носительство аллеля G ассоциировано со снижением риска тяжелого течения (OR = 0,39; 95% ДИ: 0,18-0,86; $p = 0,018$).

При сравнении аллельных частот выявлена лишь тенденция к ассоциации: аллель A чаще встречался в группе тяжелого течения (94,2% против 89,4%; OR = 2,02; 95% ДИ: 0,90-4,54; $p = 0,082$), а аллель G - в группе легкого течения (10,6% против 5,8%; OR = 0,52; 95% ДИ: 0,25-1,07; $p = 0,082$). Статистически значимых различий по аллелям не достигнуто.

Генотип AA является фактором риска развития тяжелого течения COVID-19, тогда как гетерозиготный генотип AG ассоциирован с легким течением и обладает протективным эффектом. Гомозиготный генотип GG, хотя и встречался только в группе тяжелого течения, требует изучения на большей выборке для окончательных выводов.

Полиморфизм rs2740574 (*CYP3A4 1B*) локализован в промоторной области гена *CYP3A4* (Amirmani et al., 2003). Данный вариант относится к числу наиболее изученных SNP системы цитохрома P450, однако его функциональная значимость остается противоречивой. Фармакогенетические обзоры указывают, что влияние rs2740574 на экспрессию и активность CYP3A4 не является стабильным и может варьировать в зависимости от этнической принадлежности, гаплотипического контекста и исследуемого субстрата. (Timofeeva et al., 2009; Klein et al., 2013; Zanger et al., 2013; Monteiro et al., 2016).

Фермент CYP3A4 является ключевым изоферментом системы цитохрома P450 и участвует в метаболизме значительной доли лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике, включая противовирусные средства, глюкокортикостероиды, антикоагулянты и иммуномодуляторы, используемые при лечении COVID-19 (Badary et al., 2021, Иванова и др., 2024 (б)). Активность CYP3A4 характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью, которая определяется совокупностью генетических, физиологических и средовых факторов (Zanger et al., 2013).

Важным регуляторным фактором активности CYP3A4 является воспалительный ответ. Показано, что провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-6, способны подавлять экспрессию ферментов семейства CYP3A через активацию сигнальных путей JAK/STAT, что приводит к снижению печеночного метаболизма лекарственных веществ при инфекционно-воспалительных состояниях (Zanger et al., 2013). Помимо участия в биотрансформации ксенобиотиков, CYP3A4 катализирует метаболизм ряда эндогенных соединений, включая стероидные гормоны и производные арахидоновой кислоты, которые участвуют в регуляции воспаления и иммунного ответа (Nebert et al., 2013). Однако в настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие прямое влияние полиморфизма rs2740574 на данные метаболические процессы в условиях COVID-19, поэтому подобные механизмы следует рассматривать как гипотетические.

Согласно данным популяционных исследований, вариант rs2740574 описан в ассоциации с различными заболеваниями, включая онкологические и сердечно-сосудистые патологии, а также с вариабельностью лекарственного ответа (Maslub et al., 2024; Riffi et al., 2024). В частности, метаанализы показали возможную ассоциацию G-аллеля с риском развития отдельных онкологических заболеваний, включая рак предстательной железы, однако эффект зависит от этнической принадлежности исследуемых популяций и не воспроизводится во всех группах (Zheng Y. et al., 2018; Karimpur Zahmatkesh et al., 2015).

Одновременно большинство исследований указывает на отсутствие устойчивой воспроизводимости ассоциаций rs2740574 с клиническими исходами в независимых когортных исследованиях, что свидетельствует о популяционно-специфическом характере выявленных эффектов и возможном влиянии сцепления с другими функционально значимыми вариантами гена *CYP3A4* (; Klein et al., 2013).

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют рассматривать полиморфизм *CYP3A4* rs2740574 как потенциальный модифицирующий генетический фактор тяжести COVID-19. Вместе с тем, учитывая противоречивость данных о его функциональной значимости и ограниченную

численность отдельных генотипических групп, особенно GG, полученные ассоциации требуют подтверждения в независимых исследованиях с большей выборкой и функциональной оценкой активности фермента.

При сопоставлении распределения аллелей *CYP3A4* rs2740574 (A>G) в нашей выборке (A - 91,7%, G - 8,3%) с данными проекта «1000 геномов» выявлено, что эти показатели наиболее близки к значениям, зарегистрированным для американской популяции (рисунок 3.12).

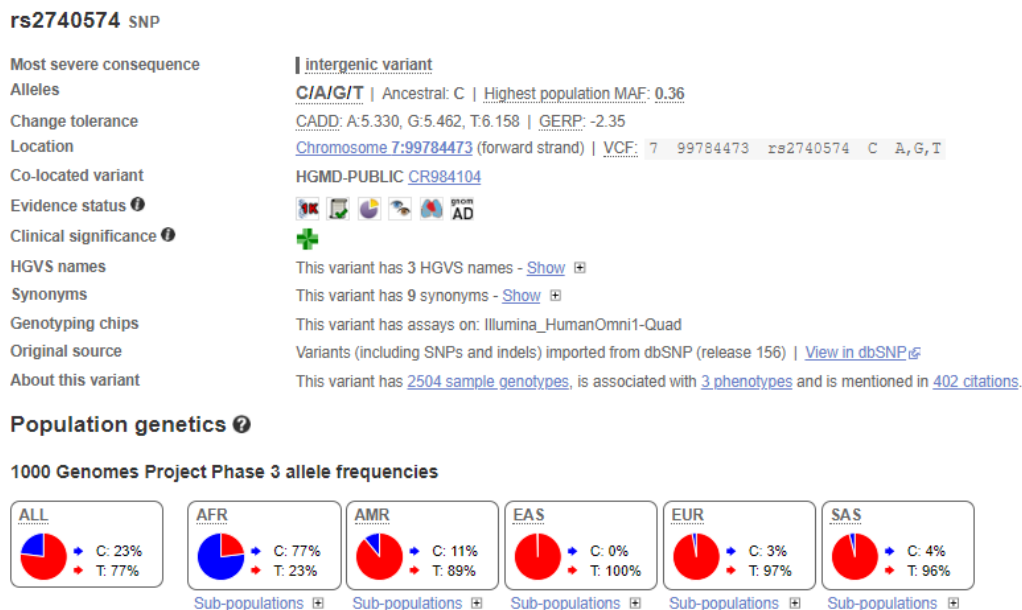


Рисунок 3.12 - Распределение полиморфного локуса гена *CYP3A4* rs2740574 (A>G) в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=7:99783973-99784973;v=rs2740574;vdb=variation;vf=480806374

3.3.4 Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена тирозинкиназы 2 rs 11085727

Для оценки вклада генетического варианта тирозинкиназы 2 в предрасположенность к тяжёлому течению COVID-19 был проведён анализ полиморфизма гена *TYK2* rs11085727 (C>T).

Распределение генотипов и аллелей *TYK2* rs11085727 (C>T) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (HWE) ($p=0,179$). Распределение генотипов и аллелей полиморфного локуса гена *TYK2* представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Распределение генотипов и аллелей полиморфизма *TYK2* rs11085727 у пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19

Гено- типы/Ал- лели	Пациенты с лёгкой фор- мой COVID-19 (n=113)	Пациенты с тя- жёлой формой COVID-19 (n=104)	χ^2	p- value	OR (95% ДИ)
Генотипы					
CC	52 (46,0%)	60 (57,7%)	2,98	0,225	1,60 (0,93– 2,75)
CT	47 (41,6%)	35 (33,7%)			0,71 (0,41– 1,23)
TT	14 (12,4%)	9 (8,7%)			0,67 (0,28– 1,62)
CT+TT	99 (87,6%)	95 (91,3%)	2,97	0,085	0,62 (0,37– 1,06)
CC+CT	99 (87,6%)	95 (91,3%)	0,67	0,413	1,49 (0,62– 3,58)
Аллели					
Аллель С	151 (66,8%)	155 (74,5%)	3,10	0,078	1,46 (0,96– 2,21)
Аллель Т	75 (33,2%)	53 (25,5%)			0,69 (0,45– 1,04)

При анализе полиморфного локуса rs11085727 гена *TYK2* статистически значимых различий между группами лёгкого и тяжёлого течения COVID-19 не обнаружено ($\chi^2 = 2,98$, $p = 0,225$ для генотипов; $\chi^2 = 3,10$, $p = 0,078$ для аллелей). Генотип CC в группе лёгкого течения составил 46,0%, в группе тяжёлого - 57,7% (OR = 1,60; 95% ДИ 0,93–2,75); генотип TT - 12,4% и 8,7% соответственно (OR = 0,67; 95% ДИ 0,28–1,62). Частота минорного аллеля T в группе лёгких составила 33,2%, в группе тяжёлых - 25,5% (OR = 0,69; 95% ДИ 0,45–1,04). Несмотря на отсутствие формальной статистической значимости, наблюдаемая тенденция ($p = 0,078$ для аллелей) может указывать на потенциальную связь аллеля T со снижением риска тяжёлого течения COVID-19, что требует проверки на расширенных выборках.

Ген *TYK2* кодирует нерецепторную тирозинкиназу, которая является одним из четырех членов семейства Янус-киназ (JAKs: JAK1, JAK2, JAK3, *TYK2*) (O'Shea et al., 2012, Иванова и др., 2025). *TYK2* играет критическую роль в передаче сигналов от рецепторов цитокинов, таких как интерфероны I и III типа (IFN- α/β , IFN- λ), интерлейкины IL-6, IL-10, IL-12 и IL-23, посредством JAK-STAT сигнального пути (Schindler et al., 2007; Ghoreschi et al., 2009). Эти цитокины являются центральными регуляторами врожденного и адаптивного иммунитета, а также воспалительных процессов. Исследуемый полиморфизм rs11085727 представляет собой однонуклеотидный полиморфизм, расположенный в интроне 10 гена *TYK2* (согласно данным dbSNP, NCBI). Интронные варианты, как правило, не приводят к изменению аминокислотной последовательности белка, но могут влиять на сплайсинг мРНК, стабильность мРНК, регуляцию экспрессии гена или быть в сильном неравновесном сцеплении с другими функциональными вариантами (Ward et al., 2009). Несмотря на свое интронное расположение, rs11085727 был идентифицирован в многочисленных полногеномных ассоциативных исследованиях как локус, ассоциированный с широким спектром аутоиммунных и воспалительных заболеваний. В ходе ассоциативных исследований было показано, что данный вариант связан со сниженным риском развития псориаза, системной красной волчанки и дискоидной

красной волчанки (Verma et al., 2022). Эти ассоциации подчеркивают критическую роль *TYK2* в регуляции иммунитета и указывают на rs11085727 как на вариант с установленной клинической значимостью в иммуноопосредованных состояниях. В крупных GWAS было показано, что аллель риска (T) rs11085727 ассоциирован с повышенным риском развития тяжелой формы заболевания ($OR = 1.19$, $p = 2.33 \times 10^{-18}$) (Wang et al., 2022). Интерфероны I и III типа являются первой линией защиты организма от вирусов, и их сигнальный путь, опосредованный *TYK2*, необходим для индукции экспрессии противовирусных генов (Platanias, 2005). На ранних стадиях инфекции активация *TYK2* через IFNAR-рецептор запускает JAK-STAT-каскад, ведущий к продукции противовирусных белков (Razavi et al., 2024). С другой стороны, дисрегуляция цитокинов, таких как IL-6 и IL-10, может приводить к развитию "цитокинового шторма" – чрезмерной воспалительной реакции, характерной для тяжелых форм COVID-19 (Del Valle et al., 2020). Именно поэтому ингибиторы JAK-киназ, воздействующие на *TYK2* и другие JAK-киназы, такие как барицитиниб, показали эффективность в лечении тяжелого COVID-19, снижая смертность и потребность в искусственной вентиляции легких (Kalil et al., 2021; RECOVERY Collaborative Group, 2022).

Наше исследование не выявило статистически значимой связи между полиморфизмом rs11085727 гена *TYK2* и тяжестью течения COVID-19. При анализе аллелей наблюдалась тенденция к ассоциации минорного аллеля T с риском тяжёлого течения, однако она не достигла формального уровня статистической значимости. Этот результат может быть объяснен возможным отсутствием прямого функционального влияния, а также недостаточной статистической мощностью.

При сравнении с частотами в других популяциях было обнаружено, что частоты аллелей гена *TYK2* rs11085727 в исследуемых группах пациентов (T- 29,5% и C- 70,5%) близки к частотам в европейской, южноазиатской и восточноазиатской популяций (рисунок 3.13)

rs11085727 SNP

Most severe consequence

Alleles

Change tolerance

Location

Evidence status ⓘ

HGVS names

Synonyms

Original source

About this variant

| [intron variant](#) | [See all predicted consequences](#)C/T | Ancestral: C | MAF: 0.29 (T) | [Highest population MAF: 0.49](#)

CADD: T:3.641 | GERP: 0.17

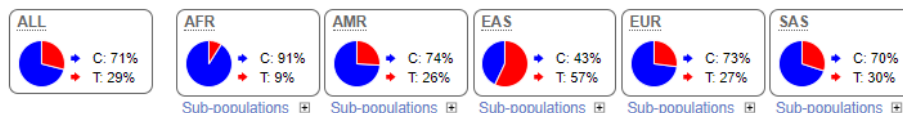
[Chromosome 19:10355447](#) (forward strand) | VCF: 19 10355447 rs11085727 C TThis variant has 3 HGVS names - [Show](#) ⓘClinGen Allele Registry [CA14737905](#) (T)Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) | [View in dbSNP](#) ⓘThis variant has predicted consequences for [2 transcripts](#), has [3009 sample genotypes](#), is associated with [23 phenotypes](#) and is mentioned in [32 citations](#).**Population genetics ⓘ****1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies**

Рисунок 3.13 - Распределение полиморфного локуса гена *TYK2* rs11085727 в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=19:10354947-10355947;v=rs11085727;vdb=variation;vf=1024769605

3.3.5. Анализ распределения генотипических и аллельных частот генов *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 у пациентов с легкой и тяжелой степенью COVID-19

Для оценки вклада генетических вариантов генов микроРНК, участвующих в регуляции воспалительного ответа, в предрасположенность к тяжёлому течению COVID-19 был проведён анализ двух полиморфных локусов: *miR-146a* rs2910164 (G>C) и *miR-155* rs767649 (T>A). Распределение генотипов и аллелей в группах лёгкого и тяжёлого течения представлено в таблице 3.10. Для обоих локусов в обеих группах (легкое и тяжелое течение) наблюдаемое распределение генотипов соответствует ожидаемому ($p > 0,05$).

Таблица 3.10. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2910164 *miR-146a* и rs767649 *miR-155* у пациентов с COVID-19

Гено- типы/Ал- лели	Пациенты с легкой фор- мой COVID- 19 (n=113)	Пациенты с тяжелой формой COVID-19 (n=104)	χ^2	P- value	OR (95% ДИ)
<i>miR-146a</i> rs2910164 (C> G)					

Генотипы					
CC	29 (25,7%)	22 (21,2%)	0,78	0,674	0,78 (0,41–1,47)
CG	62 (54,9%)	58 (55,8%)			1,04 (0,61–1,76)
GG	22 (19,5%)	24 (23,1%)			1,24 (0,65–2,38)
CG+GG	84 (74,3%)	82 (78,8%)	0,62	0,430	1,29 (0,69–2,41)
CC+CG	91 (80,5%)	80 (76,9%)	0,43	0,511	0,80 (0,41–1,55)
Аллели					
Аллель С	120 (53,1%)	102 (49,0%)	0,01	0,920	0,85 (0,59–1,22)
Аллель G	106 (46,9%)	106 (51,0%)			1,18 (0,82–1,70)
miR-155 rs767649 (T>A)					
Генотипы					
TT	46 (40,7%)	41 (39,4%)	0,06	0,970	0,95 (0,55–1,63)
TA	51 (45,1%)	49 (47,1%)			1,08(0,63–1,86)
AA	16 (14,2%)	14 (13,5%)			0,94 (0,44–2,03)

ТА+АА	67 (59,3%)	63 (60,6%)	0,04	0,846	1,06 (0,62– 1,81)
ТТ+ТА	97 (85,8%)	90 (86,5%)	0,02	0,884	1,06(0,48– 2,34)
Аллели					
Аллель Т	143 (63,3%)	131 (63,0%)	0,11	0,740	0,99(0,68– 1,43)
Аллель А	83 (36,7%)	77 (37,0%)			1,01 (0,70– 1,47)

МикроРНК (миРНК) представляют собой класс коротких (20–22 нуклеотида) некодирующих молекул РНК, осуществляющих посттранскрипционную репрессию экспрессии генов-мишеней. По современным оценкам, до двух третей матричных РНК (мРНК) человека находятся под регуляторным контролем миРНК, при этом характер их взаимодействия отличается высокой степенью конвергенции и дивергенции: одна миРНК способна подавлять экспрессию множества различных мРНК, в то время как одна мРНК может являться мишенью для широкого спектра миРНК (Bartel, 2004; Friedman et al., 2009). Процесс биогенеза зрелых миРНК инициируется в ядре, где первичные транскрипты (pri-miRNAs) подвергаются расщеплению микропроцессорным комплексом (Drosha/DGCR8). Полученные предшественники (pre-miRNAs) экспортируются в цитоплазму при участии белка Exportin-5, где проходят финальный этап созревания под действием фермента Dicer (Ha et al., 2014).

Внеклеточные (циркулирующие) миРНК, обнаруживаемые в различных биологических жидкостях, обладают исключительной стабильностью. Это обусловлено их инкапсуляцией в экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, а также связыванием с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) или белками семейства Argonaute, что защищает их от действия РНКаз (Vickers et al., 2011;

Mitchell et al., 2008). Благодаря такой защите миРНК способны достигать отдаленных тканей-мишеней, выступая в роли мобильных эпигенетических регуляторов.

В последние годы была сформулирована концепция, согласно которой циркулирующие миРНК способны транслировать патофизиологическую сигнатуру от пораженных клеток к здоровым. Данный феномен, определяемый как передача эпигенетических повреждений, играет важную роль в системном распространении патологического процесса. В этом контексте особое значение имеет miR-146a - одна из наиболее активно экспрессируемых миРНК у млекопитающих. Являясь одной из первых молекул, индуцируемых в ответ на иммунную активацию, miR-146a выполняет функцию доминирующего негативного регулятора врожденного иммунного ответа (Luo et al., 2013; Taganov et al., 2006; Gilyazova et al., 2023).

Установлено, что циркулирующая экзосомальная miR-146a способна дистанционно модулировать противовирусный ответ в клетках-реципиентах, выступая критическим фактором прогрессирования вирусной инфекции и определяя тяжесть течения заболевания, в том числе при COVID-19 (Gaytán-Pacheco et al., 2023). Для систематизации современных данных о биологической роли miR-146a и визуализации ключевых направлений её изучения нами был проведён анализ публикаций, посвященных роли этой микроРНК, в открытой научной литературе (рисунок 3.14)

Наиболее часто публикации, посвященные miR-146a, были связаны с изучением воспалительного ответа, врожденного иммунитета, негативной регуляции, сигнальных путей, а также с исследованием её в качестве биомаркера, активации макрофагов, Toll-подобных рецепторов (TLR), цитокинов и прогрессирования заболеваний (Saba et al., 2014; Mortazavi Jahromi et al., 2020). Активное изучение miR-146a в контексте биомаркеров, диагностики и прогноза указывает на её признанный потенциал как маркера тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний (Gaytán Pacheco et al., 2023; Mortazavi Jahromi et al., 2020).

Полиморфный локус rs2910164 *miR-146a* расположен в последовательности предшественника микроРНК-146а и регулирует экспрессию генов-мишеней, участвующих в контроле воспалительного ответа (Jazdzewski et al., 2008; Ngo et al., 2025). При анализе полиморфного локуса rs2910164 (G>C) гена *miR146a* статистически значимых различий между группами лёгкого и тяжёлого течения COVID-19 не обнаружено ($\chi^2 = 0,79$, $p = 0,674$ для генотипов; $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,920$ для аллелей). Генотип CC в группе лёгкого течения составил 25,7%, в группе тяжёлого - 21,2% (OR = 0,78; 95% ДИ 0,41–1,47); генотип GG - 19,5% и 23,1% соответственно (OR = 1,24; 95% ДИ 0,65–2,38). Частота минорного аллеля C в группе лёгких составила 53,1%, в группе тяжёлых - 49,0% (OR = 0,85; 95% ДИ 0,59-1,22). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации исследуемого полиморфизма с тяжестью течения COVID-19 в исследованных группах.

Близкие по значению частоты были обнаружены в проекте «1000 геномов» для африканской/африкано-американской популяции (C- 40%, G - 60%) (рисунок 3.15).

rs2910164 SNP

Most severe consequence

Alleles

Change tolerance

Location

Co-located variant

Evidence status ⓘ

HGVS names

Synonyms

Genotyping chips

Original source

About this variant

mature miRNA variant | [See all predicted consequences](#)

C/G | Ancestral: G | Highest population MAF: 0.40

CADD: G: 17.14 | GERP: 1.06

Chromosome 5:160485411 (forward strand) | VCF: 5 160485411 rs2910164 C G

HGMD-PUBLIC CR082026



This variant has 4 HGVS names - [Show](#) ⓘ

This variant has 5 synonyms - [Show](#) ⓘ

This variant has assays on 5 chips - [Show](#) ⓘ

Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 154) | [View in dbSNP](#) ⓘ

This variant overlaps [3 transcripts](#), [1 regulatory feature](#), has [505 sample genotypes](#) and is mentioned in [833 citations](#).

Population genetics ⓘ

gnomAD exomes r2.1.1 allele frequencies

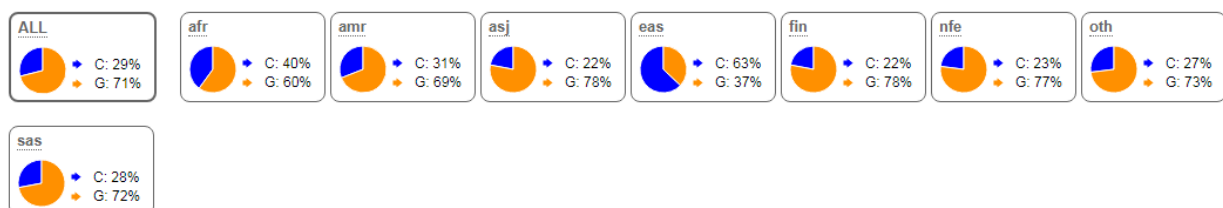


Рисунок 3.15 – Распределение полиморфного локуса rs2910164 гена *miR-146a* в разных популяциях мира. All – все популяции, afr – африканская/африкано-американская популяция, amr – латиноамериканская популяция, asj – популяция ашкеназских евреев, eas – восточноазиатская популяция, fin – финская популяция, nfe – нефинская европейская популяция, oth – другие популяции, sas – южноазиатская популяция. Геномный браузер Ensembl

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=5:160484911-160485911;v=rs2910164;vdb=variation;vf=166773970

Клиническая значимость miR-155 в патогенезе COVID-19 была продемонстрирована в исследовании Kassif-Lerner и соавторов (2022), где было отмечено прогрессирующее снижение уровня этой микроРНК по мере утяжеления состояния пациентов. Так, концентрация циркулирующей miR-155 у пациентов с тяжелой формой заболевания была в 5 раз ниже, чем в контрольной группе, в то время как при легкой форме это снижение было менее выраженным (рисунок 3.16). Авторы подчеркивают, что miR-155 обладает высокой прогностической ценностью в отношении смертности от COVID-19, и мониторинг её уровня при поступлении в стационар может стать важным инструментом в клинической практике (Kassif-Lerner et al., 2022)

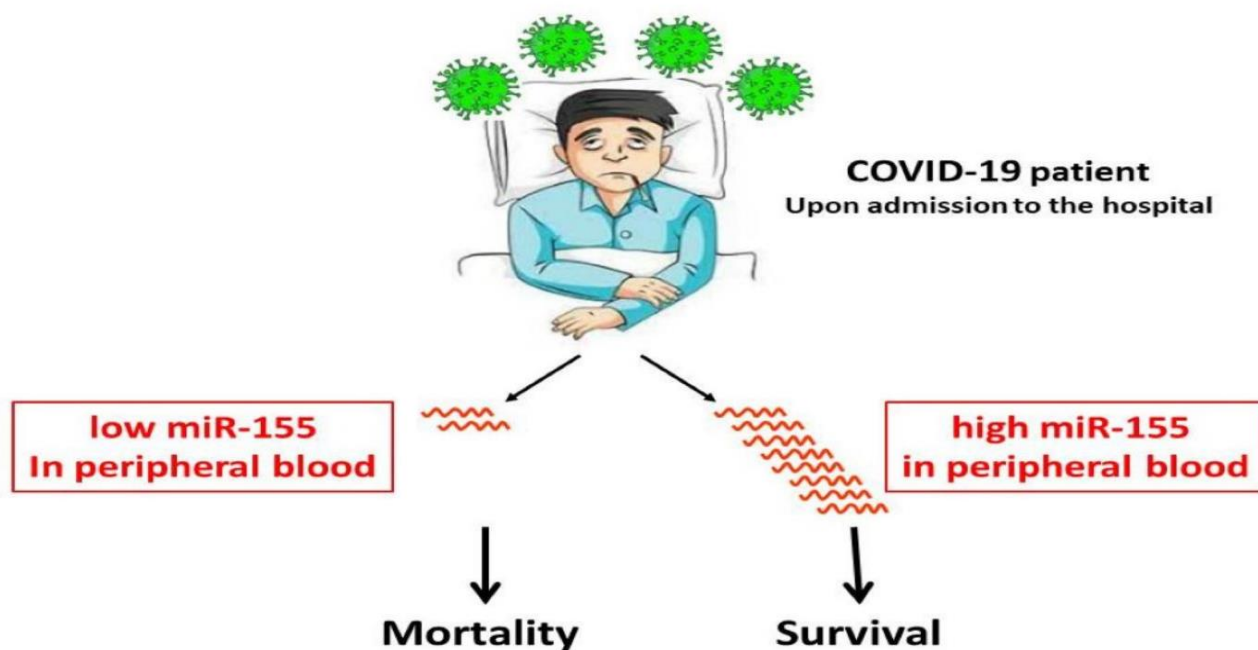


Рисунок 3.16 - Влияние уровней экспрессии микроРНК-155 в периферической крови на выживаемость и смертность у пациентов с COVID-19 при поступлении в больницу (Kassif-Lerner et al.,2022).



<https://www.mirbase.org/hairpin/MI0000681>

Наиболее часто публикации, посвященные miR-155, были связаны с онкологическими заболеваниями, воспалением, а также с изучением её в качестве биомаркера, регулятора экспрессии генов, сигнальных путей, иммунного ответа и активации макрофагов (Saadh et al., 2025; Chen et al., 2025). Высокая частота работ по воспалению и иммунному ответу подтверждает ключевую роль miR-155 как центрального регулятора воспалительных реакций (Mann et al., 2017; Sprenkle et al., 2023). Это согласуется с данными о снижении её уровня при тяжёлом течении COVID-19 (Kassif Lerner et al., 2022). Наличие большого числа исследований, посвященных биомаркерному потенциалу указывает на признанный в литературе потенциал miR-

155 в качестве прогностического маркера (Hadam et al., 2024; Chen et al., 2025). Значительный объем работ по онкологии отражает многолетнюю историю изучения *miR-155* в онкопатологиях, где она рассматривается как онкоген (Aghiorghiesei et al., 2025) и мишень для терапии (Chen et al., 2025). Полиморфизм rs767649 гена *miR-155* расположен в промоторной области и, по данным некоторых исследований, может влиять на транскрипционную активность гена (Iranparast et al., 2023).

Анализ распределения генотипов rs767649 (T>A) гена *miR155* в исследуемой выборке не выявил статистически значимых различий между группами лёгкого и тяжёлого течения COVID-19 ($\chi^2 = 0,06$, $p = 0,970$ для генотипов; $\chi^2 = 0,11$, $p = 0,740$ для аллелей). Генотип ТТ в группе лёгкого течения составил 40,7%, в группе тяжёлого - 39,4% (OR = 0,95; 95% ДИ 0,55–1,63); генотип АА - 14,2% и 13,5% соответственно (OR = 0,94; 95% ДИ 0,44–2,03). Частота минорного аллеля А в группе лёгких составила 36,7%, в группе тяжёлых - 37,0% (OR = 1,01; 95% ДИ 0,70–1,47). Частоты аллелей Т и А rs767649 гена *miR-155* в нашей выборке больных COVID-19 были равны 63,1% и 36,9 % соответственно. Похожие значения изученных частот аллелей наблюдались в восточноазиатской популяции, обследованной в рамках проекта «1000 геномов» (рисунок 3.18).

rs767649 SNP

Most severe consequence

Alleles

Change tolerance

Location

Evidence status ⓘ

HGVS names

Synonyms

Original source

About this variant

[intron variant](#) | [See all predicted consequences](#)

T/A | Ancestral: T | MAF: 0.15 (A) | [Highest population MAF: 0.44](#)

CADD: A: 11.50 | GERP: -3.65

[Chromosome 21:25572410](#) (forward strand) | VCF: 21 25572410 rs767649 T A



This variant has 2 HGVS names - [Show](#) ⓘ

This variant has 2 synonyms - [Show](#) ⓘ

Variants (including SNPs and indels) imported from dbSNP (release 156) | [View in dbSNP](#) ⓘ

This variant has predicted consequences for [1 transcript](#), has [3009 sample genotypes](#) and is mentioned in [51 citations](#).

Population genetics ⓘ

1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies

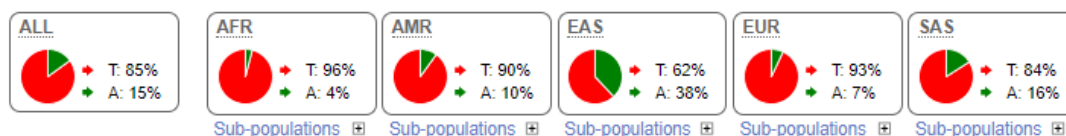


Рисунок 3.18 - Распределение полиморфного локуса гена *miR-155* rs767649 в разных популяциях мира

https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=21:25571910-25572910;v=rs767649;vdb=variation;vf=1078949994

3.4 Анализ межгенных взаимодействий генетических вариантов генов *IL-6* rs1800795, *TYK2* rs 11085727, *CYP2D* (rs1065852; rs3892097), *CYP3A5* rs 776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* (rs28371759; rs2740574) у пациентов с различной степенью тяжести коронавирусной инфекции

С целью изучения совместного влияния исследуемых полиморфных локусов на тяжесть течения COVID-19 был выполнен MDR-анализ (Multifactor Dimensionality Reduction), направленный на поиск статистически значимых межгенных взаимодействий. Анализ включал восемь полиморфных локусов: rs2069522, rs28371759, rs11085727, rs1065852, rs776746, rs3892097, rs1800795 и rs2740574.

На первом этапе анализа была построена дендрограмма, отражающая иерархическое кластерирование полиморфных локусов на основе их взаимодействия (Рисунок 3.19).

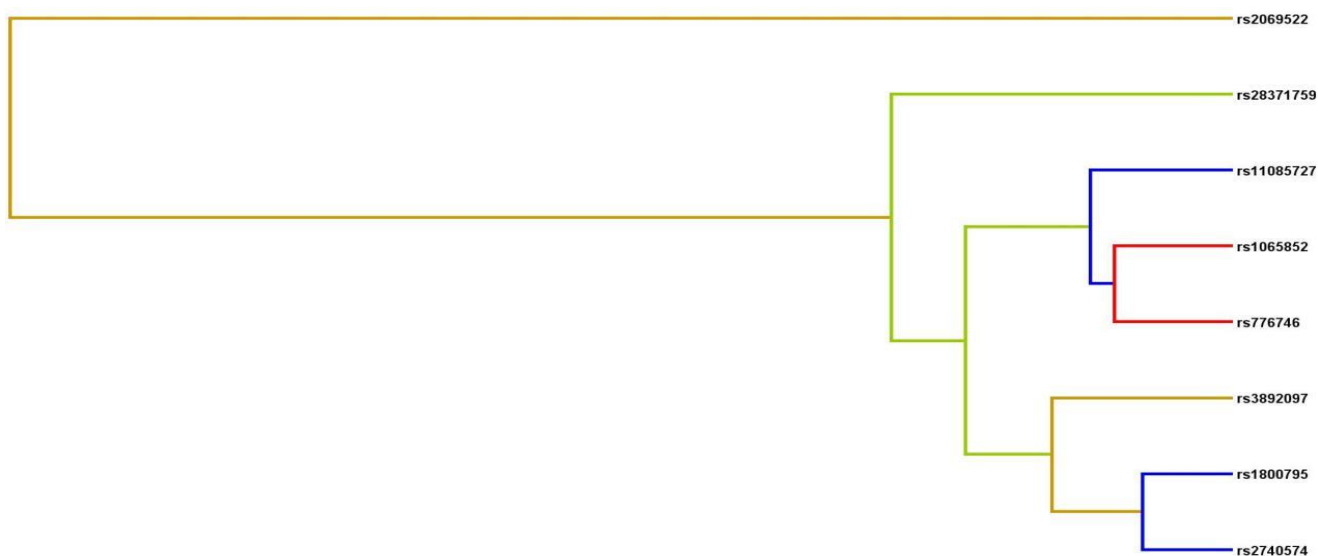


Рисунок 3.19. Дендрограмма, показывающая уровень взаимодействия между полиморфными локусами генов *IL-6* rs1800795, *TYK2* rs 11085727, *CYP2D6* rs1065852, *CYP2D6* rs3892097, *CYP3A5* rs 776746, *CYP1A2* rs2069522, *CYP3A4* rs28371759, *CYP3A4* rs2740574.

Дендрограмма позволила визуализировать группы локусов с более тесными связями. В частности, наблюдается кластеризация rs1065852 с rs28371759 и

rs11085727, а также rs776746 с rs3892097 и rs1800795, что указывает на потенциально сильные взаимодействия внутри этих групп. Лocus rs2740574 демонстрирует более отдаленную связь с остальными, тогда как rs2069522 находится на периферии, что может говорить о его относительно независимом эффекте или взаимодействии с другими локусами на более низком уровне.

Для более детального изучения характера и силы межгенных взаимодействий был построен график Фрюхтермана-Рейнгольда (Рисунок 3.20).

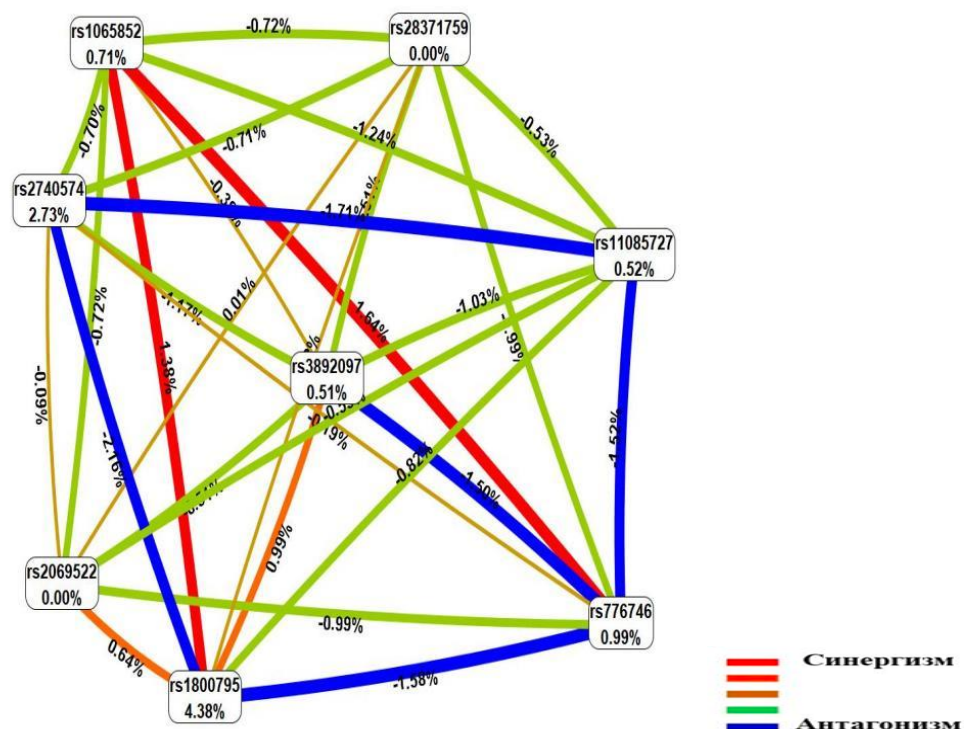


Рисунок 3.20. Графическое представление межгенных взаимодействий исследуемых генов.

Каждый блок полиморфизма на графике Фрюхтермана-Рейнгольда содержит значение энтропии (%), что отражает его независимый эффект. Цвета и значения между полями указывают на эффекты взаимодействия. Положительные значения представляют собой синергетический эффект, а отрицательные — антагонизм. Цвет линии указывает на тип межгенного взаимодействия. Красный цвет обозначает высокую степень синергичного взаимодействия, оранжевый — меньшую степень синергичного взаимодействия; коричневый — промежуточный этап между совместными действиями и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов); зеленый и синий — антагонизм эффектов с меньшей и большей степенью, соответственно.

На графике для каждого исследуемого локуса приведена величина энтропии (%), характеризующая степень его самостоятельного вклада в различия между

сравниваемыми группами. Наибольшее значение данного показателя наблюдалось для rs1800795 (4,38%), тогда как для rs2740574 оно составило 2,73%. Для локуса rs2069522 величина энтропии была близка к нулю (0,00%), что свидетельствует об отсутствии выраженного индивидуального эффекта.

Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние исследуемых генетических вариантов на тяжесть течения COVID-19 определяется не только их индивидуальными эффектами, но и особенностями их совместного действия. При оценке различных комбинаций генетических маркеров наиболее информативной оказалась четырёхлокусная модель, объединяющая варианты *IL6* rs1800795, *CYP2D6* rs1065852, *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746 (таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Четырёхлокусная модель межгенных взаимодействий, ассоциированная с тяжёлым течением COVID-19

Комбинации локусов в модели	Контрольная взвешенная точность	Опытная взвешенная точность	р значение (χ^2)	Воспроизводимость модели (CV consistency)
<i>IL-6</i> rs1800795 <i>CYP2D6</i> rs1065852 <i>CYP3A4</i> rs2740574 <i>CYP3A5</i> rs776746	0,64	0,57	<0,0001* (23,25)	10/10

Распределение комбинаций генотипов, входящих в состав выявленной четырёхлокусной модели, представлено на рисунке 3.3.

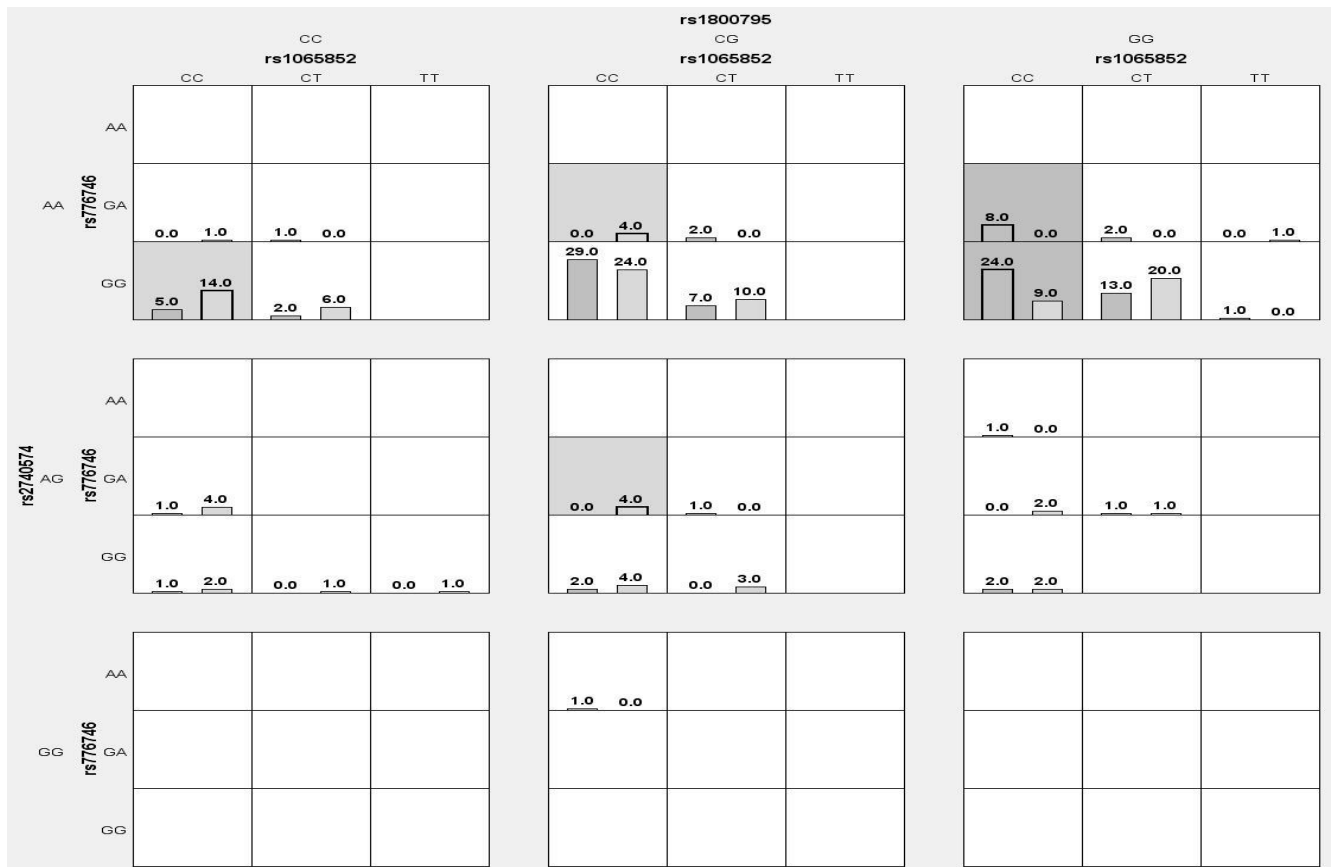


Рисунок 3.21 Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов *IL-6* rs1800795 * *CYP2D6* rs1065852 * *CYP3A4* rs2740574 * *CYP3A5* rs776746 у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19. Краткое описание четырехлокусной модели взаимодействия. Темный и светлый фон представляют собой комбинации генотипов высокого и низкого риска соответственно. Правые столбцы предназначены для пациентов с легкой формой COVID-19, а левые - для пациентов с тяжелой формой заболевания.

Цветовое кодирование позволяет выделить сочетания генотипов, ассоциированные с повышенным и пониженным риском тяжёлого течения COVID-19. Как следует из рисунка, комбинации, отнесённые к категории высокого риска, чаще наблюдались среди пациентов с тяжёлым течением заболевания (левые столбцы), тогда как в группе лёгкого течения преобладали варианты, характеризующиеся более низким риском неблагоприятного исхода (правые столбцы).

Для комбинации генов *IL6* rs1800795 GG, *CYP2D6* rs1065852 CC, *CYP3A4* rs2740574 AA и *CYP3A5* rs776746 GG было зарегистрировано максимальное значение отношения шансов среди исследованных генотипических сочетаний. Наличие указанного набора генотипов сопровождалось повышением риска тяжёлого течения COVID-19 в 3,47 раза (95% ДИ 1,53–7,87).

Результаты настоящего исследования демонстрируют важную роль межгенных взаимодействий в определении предрасположенности к тяжелому

течению COVID-19. В отличие от традиционных подходов, фокусирующихся на эффектах отдельных полиморфных локусов, метод MDR позволил выявить комплексную эпистатическую модель, которая значительно улучшает понимание генетической архитектуры заболевания (Moore et al., 2009; Ritchie et al., 2001).

Идентифицированная четырехлокусная модель показала высокую статистическую значимость ($p < 0.0001$) и отличную воспроизводимость (10/10), что подчеркивает ее надежность. Данное сочетание генотипов вероятно отражает взаимодействие между механизмами иммунного ответа и метаболическими процессами, участвующими в регуляции воспаления.

Особого внимания заслуживает тот факт, что среди компонентов модели только варианты *IL6* rs1800795 и *CYP3A4* rs2740574 продемонстрировали самостоятельную ассоциацию с тяжестью COVID-19, тогда как полиморфные локусы *CYP2D6* и *CYP3A5* статистически значимых эффектов по отдельности не показали. Подобная ситуация характерна для сложных многофакторных заболеваний и может свидетельствовать о наличии эпистатических взаимодействий, когда вклад отдельных локусов реализуется преимущественно в сочетании с другими генетическими вариантами, а не как независимый фактор риска (Choudhri et al., 2023).

С биологической точки зрения выявленная модель может отражать связь между интенсивностью воспалительного ответа и особенностями метаболической адаптации организма к системному воспалению. Известно, что тяжёлое течение COVID-19 сопровождается выраженной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, среди которых центральное место занимает интерлейкин-6. Повышение уровня IL-6 ассоциировано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, эндотелиальной дисфункции и полиорганным поражением (Jones et al., 2021; Choudhri et al., 2023).

Вместе с тем накоплены данные о том, что провоспалительные цитокины, прежде всего IL-6, способны существенно изменять активность ферментов семейства цитохрома P450. В условиях системного воспаления происходит подавление экспрессии и функциональной активности ряда CYP-ферментов,

включая *CYP3A4*, что рассматривается как один из механизмов метаболической перестройки организма при тяжёлых инфекционных процессах (Smeets et al., 2022; Stader et al., 2022).

С учётом этого можно предположить, что носительство определённых вариантов гена *IL6* в сочетании с генетическими вариантами генов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2D6* способно влиять на эффективность адаптационных механизмов в условиях гипервоспалительного ответа. В данном случае цитохромы могут выступать не только как ферменты метаболизма лекарственных препаратов, но и как участники регуляции метаболизма эндогенных биологически активных соединений, вовлечённых в воспалительные процессы. Нарушение этих механизмов потенциально может способствовать поддержанию провоспалительного состояния и усилению повреждения тканей.

Следует отметить, что в последние годы тяжёлый COVID-19 всё чаще рассматривается как результат взаимодействия нескольких биологических процессов, включающих дисрегуляцию врождённого иммунитета, гипервоспалительный ответ, эндотелиальную дисфункцию и нарушения клеточного метаболизма (Yamada et al., 2023; Silva et al., 2023). Выявленная в настоящем исследовании межгенная модель объединяет ген воспалительного ответа и группу генов, участвующих в метаболической регуляции. Вероятно, именно совместное действие этих локусов формирует более выраженную предрасположенность к развитию тяжёлых форм заболевания по сравнению с влиянием каждого полиморфизма в отдельности.

Полученные данные подтверждают важность анализа межгенных взаимодействий при изучении генетической архитектуры COVID-19. Результаты позволяют предположить, что генетическая предрасположенность к тяжёлому течению инфекции определяется не изолированными вариантами отдельных генов, а их комплексным влиянием на взаимосвязанные иммуновоспалительные и метаболические процессы.

3.5 Анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов *TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 у пациентов с легкой и тяжелой степенью коронавирусной инфекции COVID-19

Для выявления генетических факторов риска тяжелого течения COVID-19 был проведен анализ межгенных взаимодействий с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction. Исследовали взаимодействие трех полиморфных локусов: rs11085727 гена *TYK2*, rs2910164 гена *miR-146a* и rs767649 гена *miR-155*.

На первом этапе анализа была построена дендрограмма, отражающая иерархическое кластерирование полиморфных локусов на основе их взаимодействия (Рисунок 3.22). Дендрограмма позволила визуализировать группы локусов с более тесными связями.



Рисунок 3.22 - Дендрограмма, показывающая уровень взаимодействия между полиморфными локусами генов

Дендрограмма демонстрирует кластеризацию полиморфных локусов, что указывает на наличие определенных уровней взаимодействия между ними. Близость ветвей на дендрограмме отражает более сильные взаимодействия, тогда как удаленные ветви свидетельствуют о меньшей степени взаимосвязи или относительной независимости. В данном случае, все три локуса: rs11085727, rs2910164 и rs767649 - объединены в одну иерархическую структуру, что подтверждает целесообразность их совместного анализа в рамках многолокусной модели.

Для более детального изучения вклада каждого локуса и характера их парных взаимодействий был построен график Фрюхтермана-Рейнгольда (Рисунок 3.23).

Этот метод позволяет количественно оценить независимый эффект каждого полиморфизма (энтропию) и тип межгенного взаимодействия (синергизм или антагонизм).

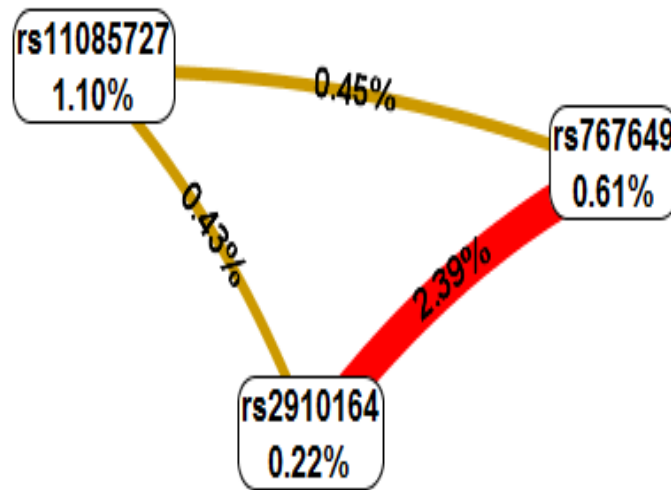


Рисунок 3.23 - График Фрюхтермана-Рейнгольда с типами взаимодействий между полиморфизмами.

Каждый блок полиморфизма содержит значение энтропии (%), что отражает его независимый эффект. Цвета и значения между полями указывают эффекты взаимодействия. Положительные значения представляют собой синергетический эффект, а отрицательные - антагонизм. Цвет линии указывает тип межгенного взаимодействия. Красный цвет обозначает высокую степень синергичного взаимодействия, оранжевый - меньшую степень синергичного взаимодействия; коричневый - промежуточный этап между совместными действиями и антагонизмом (отсутствие связи или независимость эффектов отдельных локусов); зеленый и синий - антагонизм эффектов с меньшей и большей степенью, соответственно.

На рисунке 3.22 каждый блок полиморфизма содержит значение энтропии (%), которое характеризует независимый вклад данного локуса в общую информационную энтропию модели. Наибольший независимый эффект наблюдается для локуса rs11085727 гена *TYK2* - 1.10%. Локус rs767649 *miR-155* rs2910164 *miR-146a* демонстрирует энтропию 0.61 %, а rs2910164 *miR-146a* – наименьший эффект в 0.22%. Эти значения указывают на различную степень индивидуального влияния каждого полиморфизма на предрасположенность к COVID-19 в рамках исследуемой модели. Линии, соединяющие блоки генетических вариантов, отражают парные межгенные взаимодействия. Значения, указанные на линиях, представляют собой процентный вклад взаимодействия в общую энтропию, а их цвет указывает на тип взаимодействия. Взаимодействие

между rs2910164 и rs767649 составляет 2.39%. Цвет линии (красный) указывает на высокую степень синергичного взаимодействия, что означает, что совместное действие этих двух локусов значительно усиливает их эффект по сравнению с суммой их индивидуальных вкладов. Взаимодействие между rs2910164 и rs11085727 составляет 0.43%. Цвет линии (коричневый) свидетельствует о меньшей, промежуточной степени синергичного взаимодействия. Взаимодействие между rs767649 и rs11085727 составляет 0.45 %.

График Фрюхтермана-Рейнгольда наглядно демонстрирует, что, хотя каждый локус вносит свой независимый вклад, наиболее существенное влияние на модель оказывают именно синергетические взаимодействия между ними, особенно между лосами геннов *miR* rs2910164 и rs767649.

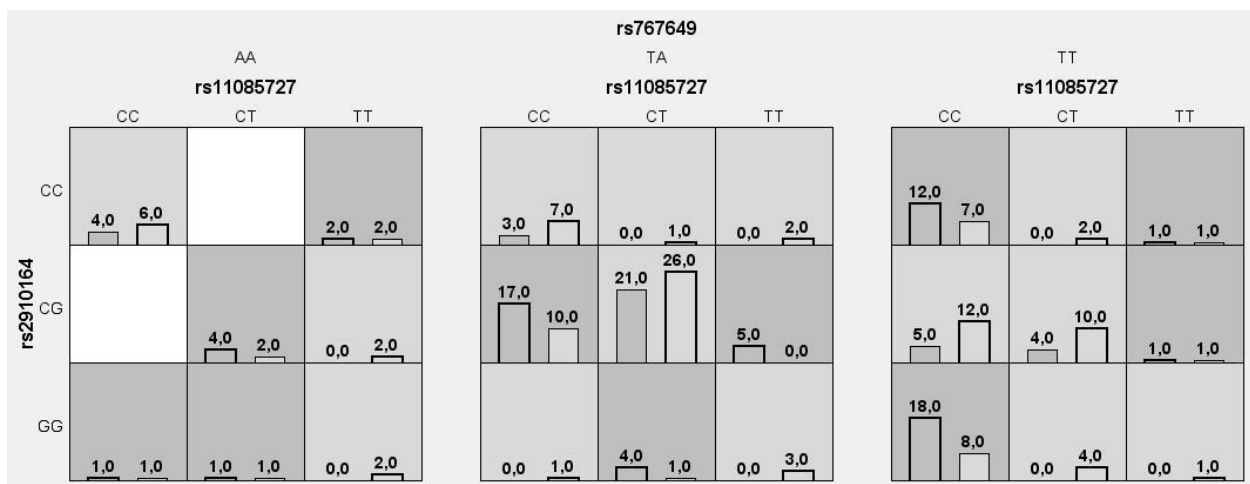
Анализ отдельных локусов показал, что ни один из исследованных локусов сам по себе не обладает достаточной предсказательной силой для определения тяжести COVID-19. Максимальная взвешенная точность для однофакторных моделей составила 0.561 (для rs11085727), что лишь незначительно превышает случайное предсказание (0.5). Полученные данные свидетельствуют о том, что вклад отдельных полиморфных локусов в развитие тяжёлых форм заболевания в исследуемой выборке является ограниченным.

При переходе к двухфакторным моделям наблюдается существенное повышение предсказательной способности. Наилучшей двухфакторной моделью оказалась комбинация rs2910164 гена *miR-146a* и rs767649 гена *miR-155*, с взвешенной точностью 0.602. Это свидетельствует о наличии синергетического взаимодействия между этими двумя микроРНК-ассоциированными полиморфизмами, которое вносит вклад в риск тяжелого течения COVID-19. Оптимальной моделью, согласно результатам MDR, стала трехлокусная модель, включающая все три исследованных локуса: rs11085727 гена *TYK2*, rs2910164 *miR-146a*, rs767649 гена *miR-155*. Эта модель продемонстрировала наивысшую взвешенную точность -0.676 (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Трёхлокусная модель взаимодействия полиморфных вариантов *TYK2* rs11085727, *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 при различной тяжести течения COVID-19.

Комбинации локусов в модели	Контрольная взвешенная точность	Опытная взвешенная точность	р значение (χ^2)	Воспроизводимость модели (CV consistency)
<i>TYK2</i> rs 11085727 <i>miR-146a</i> rs2910164 <i>miR-155</i> rs767649	0,67	0,63	<0,0001* (24,3)	10/10

Визуализация распределения генотипов для этой трехлокусной модели между группами пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19 представлена на рисунке 3.24



Краткое описание трехлокусной модели взаимодействия. Темный и светлый фон представляют собой комбинации генотипов высокого и низкого риска соответственно. Правые столбцы предназначены для пациентов с легкой формой COVID-19, а левые - для пациентов с тяжелой формой заболевания

Рисунок 3.24 - Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов *TYK2* rs 11085727 *miR-146a* rs2910164, *miR-155* rs767649 у пациентов с легкой и тяжелой формой COVID-19.

Наиболее сильная ассоциация с тяжёлым течением COVID-19 выявлена для комбинации генотипов *TYK2* rs11085727 CC, *miR-146a* rs2910164 GG, *miR-155* rs767649 TT (OR = 2,24; 95% ДИ 1,00–5,03; χ^2 = 4,05; p = 0,044). Протективные комбинации (CC *TYK2* rs11085727; CG *miR-146a* rs2910164; TT *miR-155* rs767649 и CT *TYK2* rs11085727; GG *miR-146a* rs2910164; TT *miR-155* rs767649) показали тенденцию к защитному эффекту, однако не достигли статистической значимости (p > 0,05).

Выявленные эпистатические взаимодействия указывают на то, что вклад отдельных генетических вариантов в риск тяжелого течения COVID-19 реализуется не изолированно, а модулируется аллельным составом других генов.

Комбинация, ассоциированная с максимальным риском, включает гомозиготный генотип СС гена *TYK2* (потенциально более высокая активность) в сочетании с гомозиготами GG гена *miR-146a* (сниженная противовоспалительная активность) и ТТ гена *miR-155* (повышенная провоспалительная активность). Таким образом, выявляется кумулятивный эффект: избыточная активация JAK/STAT-пути и недостаточное сдерживание TLR/NF-κB-пути, что приводит к развитию тяжелого течения COVID-19.

Важно подчеркнуть, что *miR-146a* и *miR-155* выполняют, на первый взгляд, противоположные, но на самом деле взаимодополняющие функции. *miR-146a* является классическим «ограничителем» воспаления, действуя по механизму отрицательной обратной связи. Она активируется фактором транскрипции NF-κB и подавляет экспрессию его ключевых адаптеров - IRAK1 и TRAF6 (Gaytán-Pacheco et al., 2023). Таким образом, *miR-146a* предотвращает гиперактивацию TLR-сигналинга и развитие неконтролируемого воспаления. В контексте COVID-19 снижение уровня *miR-146a* в сыворотке крови пациентов может отражать попытку организма сдержать провоспалительный потенциал (Baldeón Rojas et al., 2025; Soltane et al., 2023). Напротив, *miR-155* выступает как про-воспалительный фактор. Она усиливает иммунный ответ, в частности, путем подавления супрессора цитокиновой сигнализации SOCS1, что приводит к активации сигнальных путей NF-κB и JAK2/STAT3 (Keikha et al., 2023). Следовательно, баланс между экспрессией *miR-146a* и *miR-155* критически важен для исхода инфекции. Смещение этого баланса в сторону *miR-155* способствует цитокиновому шторму, а в сторону *miR-146a* - ограничению воспалительной реакции (Gaytán-Pacheco et al., 2023).

Для уточнения спектра молекулярных мишеней *miR-146a* и *miR-155*, вовлечённых в патогенез COVID-19, был проведен анализ базы данных HMDD v4.0 (Cui et al., 2024), содержащей экспериментально подтверждённые ассоциации

микроРНК с заболеваниями человека. Согласно представленным данным (рисунок 3.25), miR-146a может регулировать широкий спектр генов, вовлечённых как в иммунные процессы, так и в регуляцию внутриклеточных сигнальных путей.

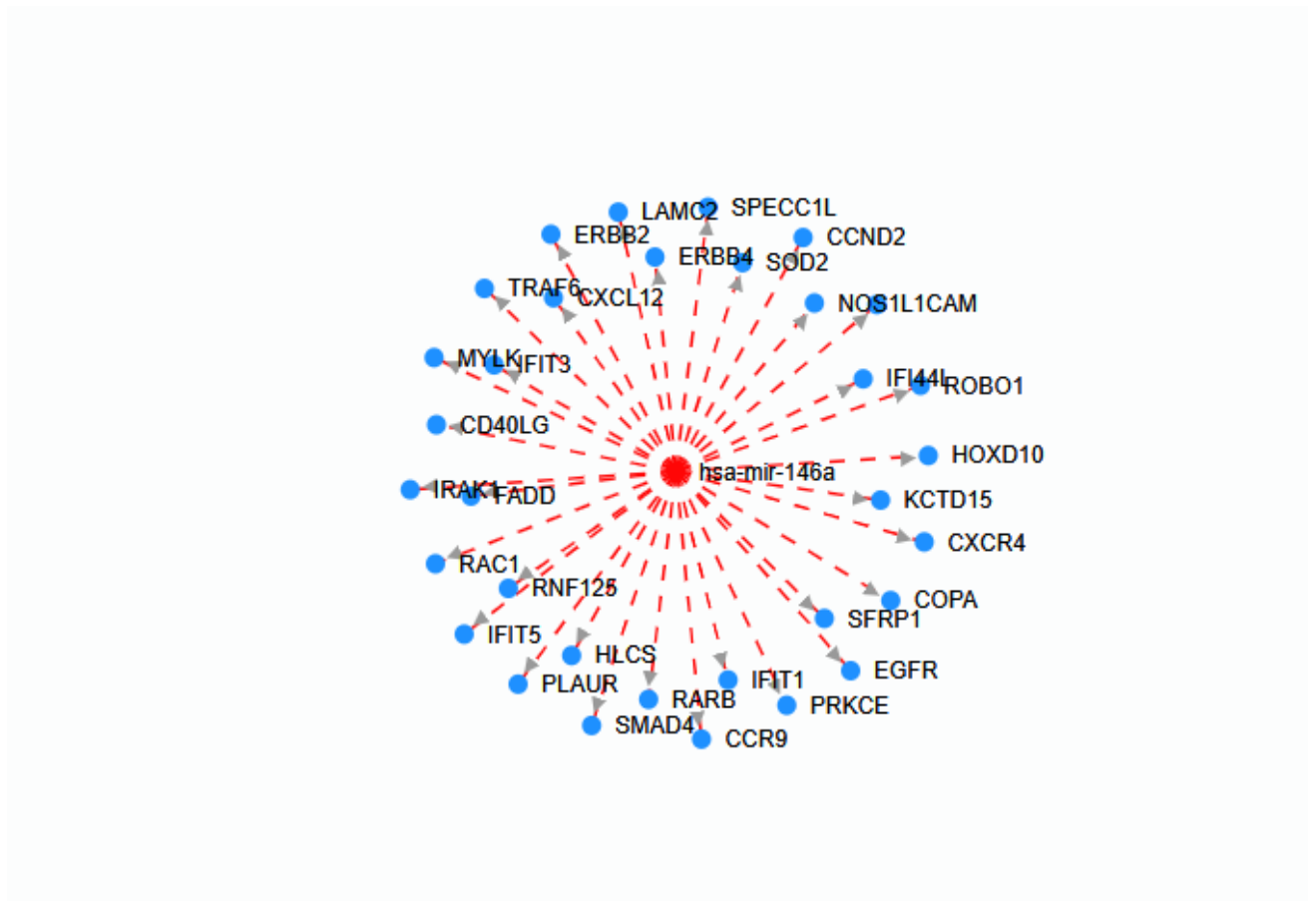


Рисунок 3.25 - Гены -мишени miR146a согласно базе данных HMDD (Cui et al., 2024)

Часть генов, находящихся под контролем miR-146a, одновременно участвует в клеточных процессах, которые вирус SARS-CoV-2 использует на различных этапах своего жизненного цикла (таблица 3.13). Это касается, прежде всего, сигнальных путей, связанных с организацией цитоскелета, внутриклеточным транспортом и рецептор-опосредованной сигнализацией. (Baggen et al., 2021; Boutin et al., 2021).

Таблица 3.13 - Предполагаемые гены-мишени miR-146a, функционально ассоциированные с различными этапами жизненного цикла SARS-CoV-2 и патогенезом COVID-19

Мишень miR-146a	Этап инфекции SARS-CoV-2 / па- тогенеза COVID- 19	Предполагаемая функция	Источник
<i>RAC1</i>	Вход вируса в клетку	Регуляция актинового цитоскелета и процессов макропиноцитоза, потен- циально участвующих в проникно- вании SARS-CoV-2	Zhang Y. et al., 2022
<i>EGFR</i>	Поствходовые этапы вирусного цикла	Активация сигнальных путей EGFR/MAPK, связанных с реплика- цией вируса и клеточным стресс-от- ветом	Klann et al., 2020
<i>ERBB4</i>	Репликация ви- руса и воспали- тельный ответ	Участие в регуляции вирусной ин- фекции и воспалительных процессов	Saul et al., 2023
<i>COPA</i>	Внутриклеточный транспорт	Обеспечение ретроградного транс- порта между эндоплазматическим ретикулумом и аппаратом Гольджи, важного для вирусного цикла	Dey et al., 2022
<i>PRKCE</i>	Репликация ви- руса	Регуляция внутриклеточных сиг- нальных каскадов, поддерживающих эффективную репликацию SARS- CoV-2	Huang et al., 2022
<i>TMEM106 B</i>	Эндолизосомный этап инфекции	Провирусный фактор хозяина, необ- ходимый для эффективного инфици- рования клеток SARS-CoV-2	Baggen et al., 2021

Среди рассматриваемых генов особый интерес представляют факторы, ассоциированные с сигнальными путями эпидермального фактора роста (EGFR), каскадом митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), а также процессами организации цитоскелета и внутриклеточного мембранного транспорта. В этом контексте ген *RAC1*, регулирующий динамику актинового цитоскелета и участвующий в процессах макропиноцитоза, рассматривается как один из элементов альтернатив-

ных механизмов проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Экспериментальные данные показывают, что подавление активности RAC1 приводит к снижению эффективности инфицирования клеток респираторного эпителия (Zhang et al., 2022).

Ген *EGFR* кодирует рецептор эпидермального фактора роста, регулирующий широкий спектр внутриклеточных сигнальных каскадов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активация сигнального пути EGFR/MAPK создаёт условия, благоприятные для репликации SARS-CoV-2. Напротив, фармакологическое подавление этого сигнального каскада приводит к уменьшению вирусной нагрузки в инфицированных клетках (Klann et al., 2020).

Ещё одной потенциальной мишенью miR-146a является ген *ERBB4*, принадлежащий к семейству генов рецепторов эпидермального фактора роста. В исследованиях геномного скрининга *ERBB4* был идентифицирован среди клеточных факторов, необходимых для эффективного инфицирования клеток SARS-CoV-2. Кроме того, предполагается его участие в регуляции воспалительных процессов, сопровождающих вирусную инфекцию (Saul et al., 2023).

Перспективной мишенью miR-146a также рассматривается ген *PRKCE*, кодирующий протеинкиназу C ϵ . Продукты экспрессии данного гена участвуют в регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов, необходимых для эффективной репликации SARS-CoV-2. В экспериментальных моделях подавление активности PRKCE сопровождалось снижением эффективности вирусной инфекции, что свидетельствует о функциональной значимости данного гена для вирусного цикла (Huang et al., 2022).

Ген *COPA* кодирует α -субъединицу комплекса коатомера, обеспечивающего ретроградный транспорт между аппаратом Гольджи и эндоплазматическим ретикуломом. Нарушение функционирования данного пути может влиять на внутриклеточный транспорт вирусных компонентов, что указывает на возможную роль *COPA* в поддержании репликативного цикла SARS-CoV-2 (Dey et al., 2022).

Ген *TMEM106B*, кодирующий трансмембранный белок 106B, был идентифицирован как один из ключевых клеточных факторов, обеспечивающих эффектив-

ное инфицирование клеток SARS-CoV-2. Предполагается, что *TMEM106B* участвует в регуляции эндолизосомальных процессов, критически важных для проникновения вируса и последующих этапов инфекции. Потеря функции данного гена сопровождается выраженным снижением восприимчивости клеток к инфицированию SARS-CoV-2 (Baggen et al., 2021).

Перечисленные гены представляют собой функционально значимые клеточные факторы, через которые miR-146a может опосредованно влиять как на регуляцию врождённого иммунного ответа, так и на процессы, обеспечивающие эффективность внутриклеточного цикла SARS-CoV-2.

Для выявления возможных молекулярных механизмов участия miR-155 в патогенезе COVID-19 был проведён анализ её предполагаемых генов-мишеней. Сеть взаимодействий miR-155 с генами-мишенями представлена на рисунке 3.26.

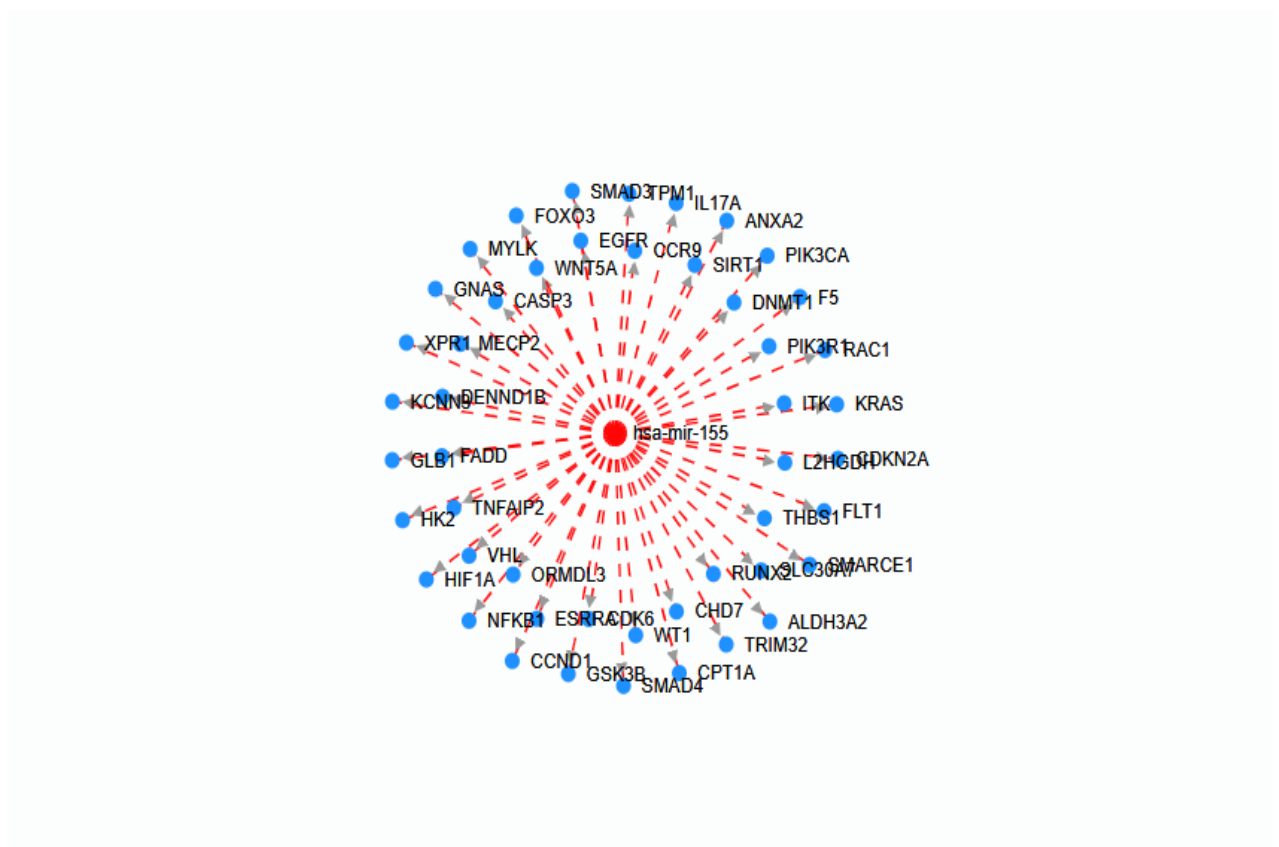


Рисунок 3.26 - Гены –мишени miR-155 согласно базе данных HMDD (Cui et al., 2024)

МикроРНК miR-155 потенциально взаимодействует с широким спектром генов, вовлечённых в регуляцию иммунного ответа, воспаления, апоптоза, клеточного метаболизма и сигнальных путей, имеющих значение для репликации SARS-CoV-2. Среди них особый интерес представляют гены, функционально ассоциированные с различными этапами инфекции SARS-CoV-2 и патогенезом COVID-19. (таблица 3.14)

Таблица 3.14 - Предполагаемые гены-мишени miR-155, функционально ассоциированные с различными этапами инфекции SARS-CoV-2

Мишень miR-155	Этап инфекции SARS-CoV-2 / патогенеза COVID-19	Предполагаемая функция	Источник
<i>GSK3B</i>	Репликация вируса	Фосфорилирование нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2 и формирование рибонуклеопротеидных комплексов	Yaron et al., 2022
<i>ANXA2</i>	Сборка и высвобождение вируса	Организация мембранного транспорта и созревания вирусных частиц	Patil et al., 2021
<i>HK2</i>	Метаболическое обеспечение репликации	Поддержание гликолитического метаболизма инфицированных клеток	Kulkarni et al., 2022b
<i>HIF1A</i>	Вход и репликация вируса	Регуляция экспрессии ACE2 и адаптации к гипоксии	Wing et al., 2021
<i>SIRT1</i>	Клеточный противовирусный ответ	Регуляция окислительного стресса и пути SIRT1–NRF2	Zhang S. et al., 2022
<i>NFKB1</i>	Репликация и воспалительный ответ	Формирование транскрипционной программы, необходимой для эффективной репликации SARS-CoV-2	Nilsson-Payant et al., 2021
<i>CASP3</i>	Апоптотический ответ клетки	Регуляция гибели инфицированных клеток и распространения вируса	Liang et al., 2024
<i>FADD</i>	Иммунопатогенез тяжёлого COVID-19	Активация каспаза-8- и NF-κB-зависимых провоспалительных сигнальных путей	Bader et al., 2025

Среди рассматриваемых генов особое внимание привлекает *GSK3B*, кодирующий гликогенсинтазакиназу-3 β (GSK-3 β). Показано, что данный фермент участвует в фосфорилировании нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2, необходимого для формирования вирусных рибонуклеопротеидных комплексов. Ингибирование GSK-3 сопровождается существенным снижением репликации вируса в экспериментальных моделях, что позволяет рассматривать этот белок как один из важных клеточных факторов, обеспечивающих продуктивную инфекцию (Yaron et al., 2022).

Другим потенциально значимым фактором является аннексин A2, кодируемый геном *ANXA2*. Данный фактор участвует в организации мембранного транспорта и динамике клеточных мембран. Сообщается о способности *ANXA2* взаимодействовать с белками SARS-CoV-2, а также участвовать в процессах созревания и высвобождения вирусных частиц, что указывает на его возможную роль на поздних этапах вирусного цикла (Patil et al., 2021).

Отдельного внимания заслуживают метаболические факторы хозяина. Ген *HK2* кодирует гексокиназу-2 - ключевой фермент гликолиза, обеспечивающий энергетические потребности инфицированной клетки. Показано, что SARS-CoV-2 активно использует гликолитический метаболизм для поддержания собственной репликации, тогда как ингибирование HK2 сопровождается снижением продукции вируса (Kulkarni et al., 2022b).

Важную роль в регуляции клеточного ответа на гипоксию играет фактор, индуцируемый гипоксией 1 альфа (ген *HIF1A*). Активация HIF-1 α рассматривается как один из факторов, способных ограничивать инфицирование клеток SARS-CoV-2. Этот эффект связывают со снижением экспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, через который вирус проникает в клетку, а также с уменьшением интенсивности его репликации (Wing et al., 2021).

Среди факторов клеточной защиты особый интерес представляет ген *SIRT1*. Его продукт- сиртуин-1 участвует в регуляции окислительного стресса и противовирусных механизмов. Было показано, что белок NSP14 SARS-CoV-2 способен нарушать функционирование оси SIRT1–NRF2 (ядерный фактор эритроидного

происхождения 2), что приводит к ослаблению антиоксидантного ответа клетки. Напротив, активация SIRT1 ассоциирована с ограничением вирусной репликации (Zhang S. et al., 2022).

Ген *NFKB1* кодирует одну из ключевых субъединиц транскрипционного фактора NF-κB, играющего центральную роль в регуляции воспалительного ответа. Значительное внимание уделяется фактору ядерной транслокации каппа -B- продукт гена *NFKB1*. Показано, что индуцируемая SARS-CoV-2 активация NF-κB необходима для, а фармакологическое подавление данного пути приводит к снижению вирусной нагрузки (Nilsson-Payant et al., 2021).

Кроме того, в патогенезе COVID-19 могут участвовать белки, регулирующие клеточную гибель. Каспаза-3, кодируемая геном *CASP3*, является ключевым эффекторным ферментом апоптоза, а её активность тесно связана с динамикой вирусной инфекции. Показано, что особенности активации каспазы-3 способны влиять на распространение SARS-CoV-2 в инфицированных тканях (Liang et al., 2024).

В числе потенциальных генов-мишеней miR-155 рассматривается ген *FADD*, кодирующий белок FADD (белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора). Помимо участия в апоптозе, FADD способен регулировать неапоптотические сигнальные пути, связанные с активацией каспазы-8 и NF-κB. Данные механизмы могут способствовать поддержанию хронического воспаления и формированию тяжёлых форм COVID-19 (Bader et al., 2025).

Таким образом, среди предполагаемых мишеней miR-155 выявляется группа генов, функционально связанных с различными этапами жизненного цикла SARS-CoV-2, включая проникновение вируса в клетку, внутриклеточную репликацию, метаболическую адаптацию клетки-хозяина и развитие воспалительного ответа. Это позволяет предположить, что miR-155 может участвовать в регуляции тяжести COVID-19 не только через контроль иммунных реакций, но и посредством косвенного влияния на клеточные факторы, обеспечивающие эффективность вирусной инфекции.

TYK2 является критическим компонентом JAK-STAT-сигнального пути, опосредующего ответ на интерфероны I типа и ряд провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10, IL-12, IL-23) (Dendrou et al., 2016; Razavi et al., 2024). Генотип CC ассоциирован с сохранной или повышенной функциональной активностью TYK2, тогда как аллель T связан со снижением экспрессии гена (Wang et al., 2022). При COVID-19 избыточная активация TYK2 способствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что может приводить к развитию «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома (Jones & Hunter, 2021). Таким образом, генотип CC создаёт предпосылки для более интенсивного JAK-STAT-сигналинга.

Значение полиморфизма rs11085727 не ограничивается контекстом COVID-19. Данные крупномасштабных исследований демонстрируют его ассоциацию с широким спектром иммуноопосредованных заболеваний. Так, в рамках программы «Million Veteran Program» было показано, что аллель T этого локуса связан со сниженным риском развития псориаза ($OR = 0,89$; $p = 6,48 \times 10^{-23}$), псориатического артрита ($OR = 0,82$; $p = 6,97 \times 10^{-12}$) и системной красной волчанки (SLE) ($OR = 0,84$; $p = 3,97 \times 10^{-06}$) (Verma et al., 2022). Эти данные подтверждают, что генетические варианты, снижающие функциональную активность TYK2, обладают протективным эффектом в отношении аутоиммунной патологии.

Представленные данные вносят вклад в понимание генетической предрасположенности к COVID-19, демонстрируя, что взаимодействие вариантов *TYK2*, *miR-146a* и *miR-155* играет значительную роль в модуляции иммунного ответа. Выявленные комбинации генотипов могут в перспективе использоваться для стратификации пациентов по риску развития тяжелого течения заболевания.

3.6 Многофакторный анализ

С целью выявления групп образцов со схожими профилями показателей и определения связи между изученными биохимическими показателями (ферритин, HbA1c, холестерин), полиморфизмами генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2D6* и сопутствующими заболеваниями (ГБ, СД2 типа, ИБС, болезни органов пищеварения) у пациентов с тяжёлым и лёгким течением COVID-19 был проведён многофакторный анализ (Multiple Factor Analysis MFA).

По результатам MFA было выделено 12 измерений, суммарно описывающих 100% вариабельности исследуемых данных. На первые три факторные оси приходилось 41,93% общей дисперсии: 15,23% - на первое измерение, 13,85% - на второе и 12,85% - на третье. Первые две оси суммарно объясняли 29,08% дисперсии (рисунок 3.27). Отсутствие выраженного доминирования одной или двух компонент указывает на сложную многомерную структуру данных и свидетельствует о многофакторном характере взаимосвязей между изучаемыми признаками.

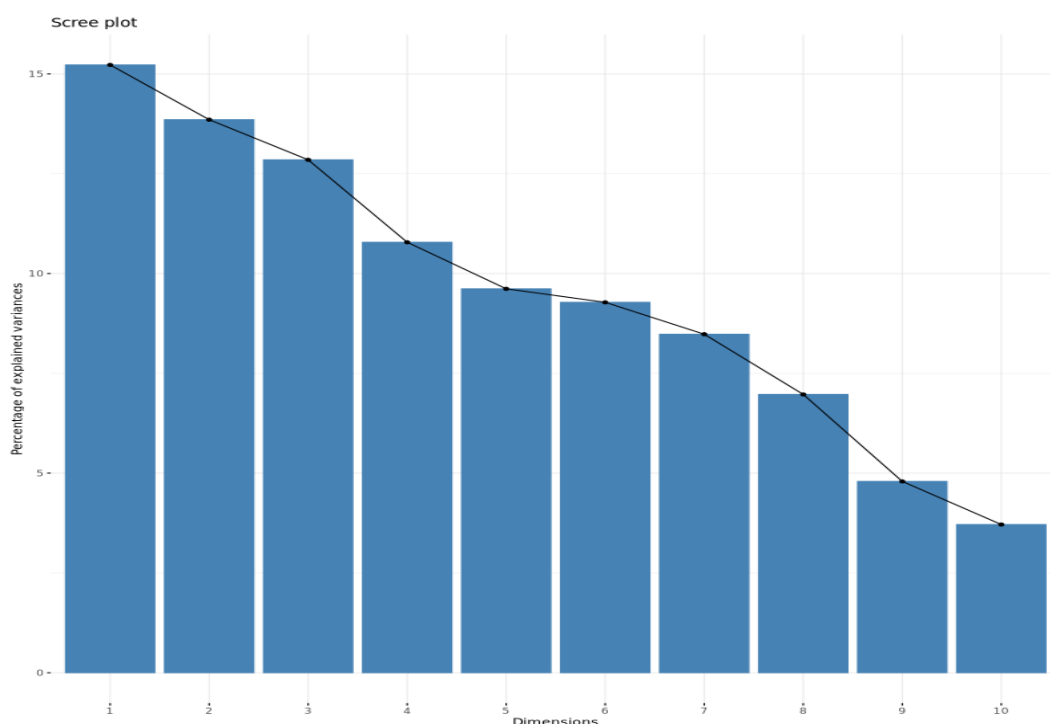


Рисунок 3.27 - Доля объясненной дисперсии, приходящейся на первые десять измерений.

Анализ вклада отдельных групп переменных показал, что первое измерение в наибольшей степени определялось блоком сопутствующих заболеваний, тогда как второе - биохимическими показателями. Следовательно, уже на уровне групп признаков было установлено, что основная часть межиндивидуальной вариабельности в исследуемой выборке связана прежде всего с коморбидным фоном, а также особенностями метаболического и воспалительного статуса пациентов, тогда как вклад генотипов системы цитохрома P450 в формирование первых двух осей был менее выраженным (рисунок 3.28).

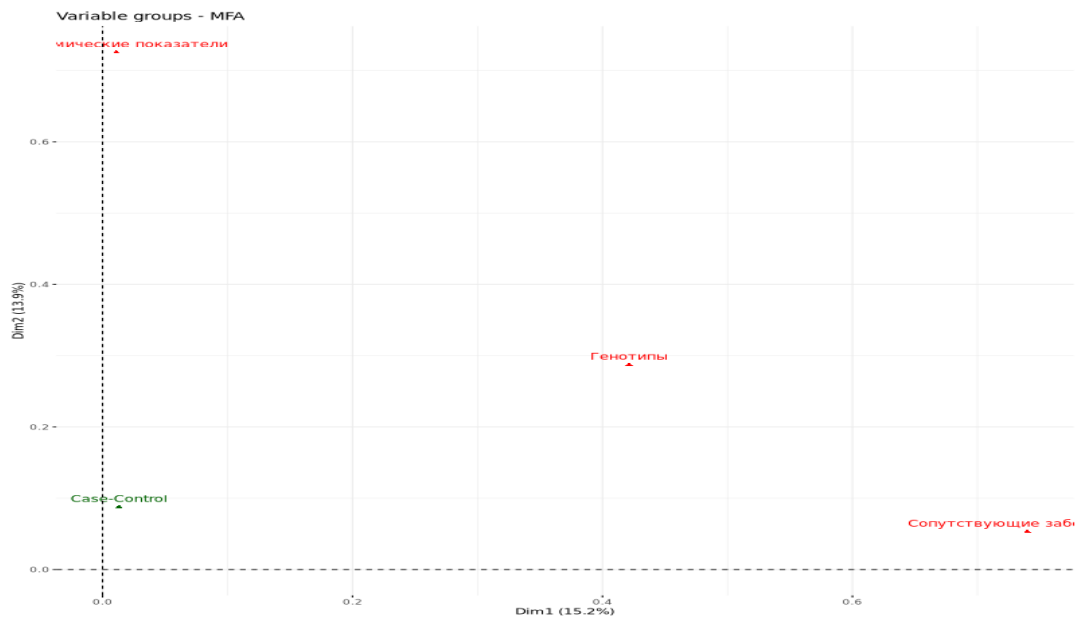


Рисунок 3.28 - Корреляция между группами и первыми двумя измерениями.

Активные группы обозначены красным цветом, иллюстративные- зеленым

Распределение пациентов на факторной карте не выявило чёткого разделения между группами с лёгким и тяжёлым течением COVID-19. Барицентры групп располагались близко друг к другу, а эллипсы рассеяния в значительной степени перекрывались. Это свидетельствует о том, что совокупность включённых в анализ признаков -сопутствующих заболеваний, биохимических показателей и генотипов *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2D6*- не обеспечивает достаточной дискриминации пациентов по степени тяжести заболевания в пространстве первых двух факторных осей. (рисунок 3.29)



Рисунок 3.29 - Биplot распределения образцов на карте факторов и их генотипов. Образцы подсвечены в зависимости от принадлежности различным группам *case-control*. Генотипы подсвечены серым цветом. Для каждой группы образцов даны эллисы разброса и барицентры распределений. Образцы с похожими профилями близко располагаются на карте факторов

При анализе количественных переменных было установлено, что наибольший вклад во вторую факторную ось вносили уровень общего холестерина, HbA1c и ферритина. Указанные показатели отражают различные аспекты метаболического и воспалительного статуса организма: нарушения липидного обмена, особенности углеводного обмена и выраженность системного воспалительного ответа. В свою очередь, первая факторная ось была теснее связана с сопутствующими заболеваниями, что указывает на ведущую роль коморбидной патологии в формировании одного из основных направлений вариабельности обследованной

выборки. По результатам MFA можно выделить два ведущих компонента, определяющих структуру различий между обследованными пациентами. Первый компонент отражает преимущественно коморбидную нагрузку, тогда как второй связан главным образом с метаболическими и воспалительными характеристиками. Генотипические варианты *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2D6* участвовали в общей структуре вариабельности, однако их вклад в формирование первых двух осей уступал вкладу сопутствующих заболеваний и биохимических показателей.

Проведённый многофакторный анализ показал, что структура межиндивидуальной вариабельности у пациентов с COVID-19 определяется несколькими относительно независимыми блоками признаков, среди которых наибольшее значение имеют сопутствующие заболевания и биохимические показатели. Тот факт, что первые две факторные оси объясняют лишь 29,08% общей дисперсии, а первые три - 41,93%, отражает сложную многомерную организацию исследуемых взаимосвязей. Это свидетельствует о мультифакторной природе COVID-19, клинический исход которого определяется сочетанием возраста, коморбидного статуса, метаболических нарушений, особенностей иммунного ответа и генетической предрасположенности хозяина (Bajaj et al., 2021; Nigatu et al., 2025; Ovsyannikova et al., 2020; COVID-19 Host Genetics Initiative, 2023).

Выраженный вклад сопутствующих заболеваний в формирование первой факторной оси представляется закономерным, поскольку наличие коморбидной патологии является одним из важнейших факторов риска тяжёлого течения COVID-19. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца и другие хронические заболевания ассоциированы с более высокой вероятностью госпитализации, развитием дыхательной недостаточности и неблагоприятным исходом инфекции SARS-CoV-2 (Nigatu et al., 2025; Schlesinger et al., 2023). Кроме того, коморбидная патология формирует исходно изменённый фон системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и метаболической дезадаптации, который может усиливать повреждение органов и тканей при вирусной

инфекции (Manoukian et al., 2026). В этой связи первую факторную ось можно интерпретировать как ось коморбидной нагрузки, отражающую вклад сопутствующей патологии в общую структуру различий между пациентами.

Вторая факторная ось, в наибольшей степени связанная с уровнем холестерина, HbA1c и ферритина, по-видимому, отражает метаболический и воспалительный компоненты COVID-19. Ферритин рассматривают как один из наиболее информативных маркеров гипervоспалительного ответа при SARS-CoV-2-инфекции; его повышение ассоциировано с тяжёлым течением заболевания, активацией макрофагов и неблагоприятным прогнозом (Ruscitti et al., 2020; Perricone et al., 2020). Повышенный HbA1c отражает хронические нарушения углеводного обмена и связан с неблагоприятными клиническими исходами COVID-19, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и стрессовой гипергликемией (Bode et al., 2020). Изменения липидного обмена, включая колебания уровня общего холестерина, также описаны у пациентов с COVID-19. Эти изменения могут быть связаны с метаболическими нарушениями, системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повреждением сосудистой стенки (Hariyanto et al., 2020; Nain et al., 2022). Таким образом, вторая факторная ось отражает совокупность нарушений, формирующихся на пересечении воспаления, метаболического стресса и системного ответа организма на инфекцию.

Генетические варианты генов системы цитохромов P450 не определяли ведущий вклад в формирование первых двух факторных осей. С одной стороны, это может свидетельствовать о том, что генетические варианты *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2D6* не являются основными факторами, объясняющими межиндивидуальные различия в тяжести COVID-19 в исследованной выборке. С другой стороны, данный результат не исключает их биологической значимости. Ферменты системы CYP450 играют ключевую роль в метаболизме широкого спектра лекарственных препаратов, а также участвуют в биотрансформации эндогенных соединений, включая липидные медиаторы воспаления. Известно, что системное воспаление и цитокиновый ответ способны изменять экспрессию и активность CYP-ферментов,

а генетическая вариабельность этих генов может влиять на фармакокинетику применяемых препаратов и индивидуальный лекарственный ответ (Zanger et al., 2013; Wang G. et al., 2022). В связи с этим отсутствие доминирующего вклада генотипов в первые факторные оси, вероятно, отражает не отсутствие их влияния, а скорее модифицирующий характер эффекта по отношению к более мощным клинико-метаболическим детерминантам.

Принципиально важным результатом исследования является отсутствие чёткого разделения пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 на факторной карте. Близость барицентров и перекрывание эллипсов рассеяния указывают на то, что совокупность включённых в анализ признаков не позволяет с высокой точностью стратифицировать пациентов по степени тяжести заболевания. Вероятно, это связано с тем, что клинический исход COVID-19 определяется не только коморбидной патологией, биохимическими маркерами и генотипами системы CYP450, но и рядом других факторов. К этим факторам относятся возраст, ожирение, выраженность врождённого и адаптивного иммунного ответа, степень эндотелиального повреждения, нарушения гемостаза, а также полигенные эффекты большого числа локусов, вовлечённых в противовирусную защиту и воспаление (Nigatu et al., 2025; Schlesinger et al., 2023; Ovsyannikova et al., 2020; COVID-19 Host Genetics Initiative, 2023).

Также для комплексной оценки взаимосвязей между клиническими, лабораторными и генетическими характеристиками пациентов был проведён многофакторный анализ, включающий сопутствующие заболевания (ГБ, СД2 типа, ИБС, болезни органов пищеварения), биохимические показатели (иммуноглобулины класса А и G) и полиморфные локусы генов *IL6* rs1800795 и *TYK2* rs11085727. Выбор указанных генетических маркеров был обусловлен их участием в регуляции провоспалительного ответа и интерферон-зависимых механизмов противовирусной защиты, играющих важную роль в патогенезе COVID-19.

По результатам MFA было выделено семь измерений, суммарно описывающих 100% вариабельности исследуемых данных. На первые три факторные оси

приходилось 52,73% общей дисперсии, при этом на первое измерение приходилось 19,86%, на второе - 17,03%, а на третье - 15,85% общей вариабельности (рисунок 3.30). Таким образом, более половины структуры межиндивидуальных различий в исследуемой выборке описывалось первыми тремя измерениями, что указывает на наличие нескольких взаимосвязанных, но относительно самостоятельных компонентов, определяющих клинико-иммунологический профиль пациентов.

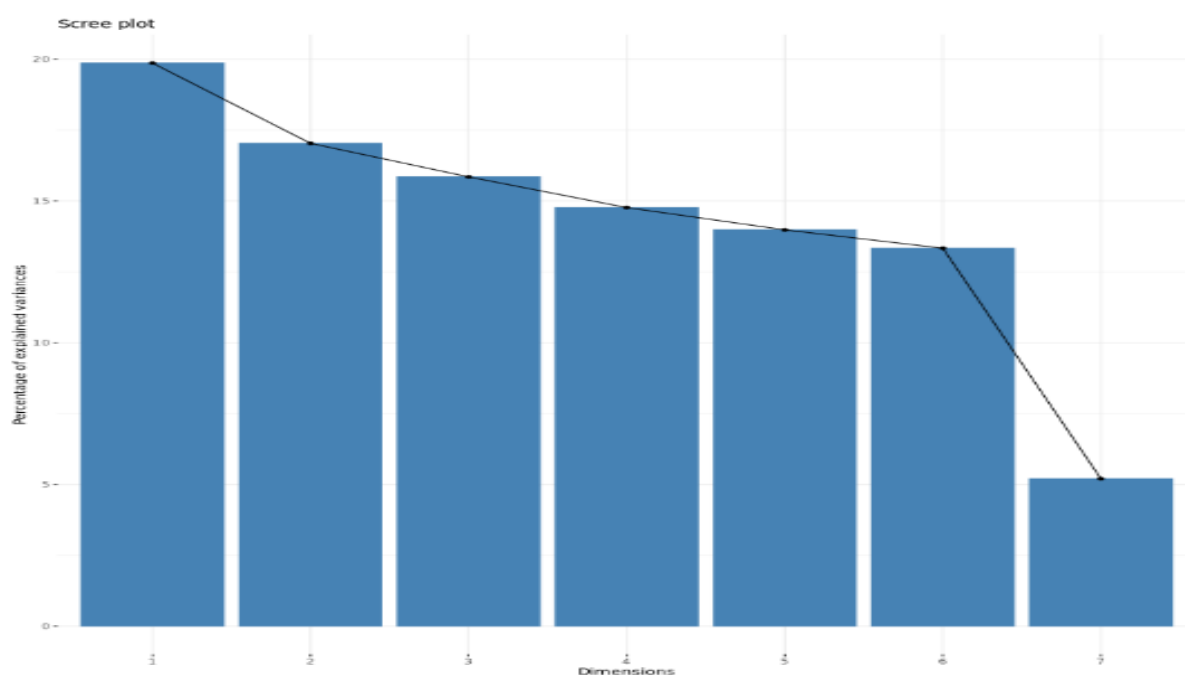


Рисунок 3.30 - Доля объясненной дисперсии, приходящейся на первые десять измерений

Анализ вклада групп переменных показал, что первое измерение в большей степени формировалось блоком сопутствующих заболеваний, тогда как второе измерение преимущественно определялось биохимическими показателями (рисунок 3.31).

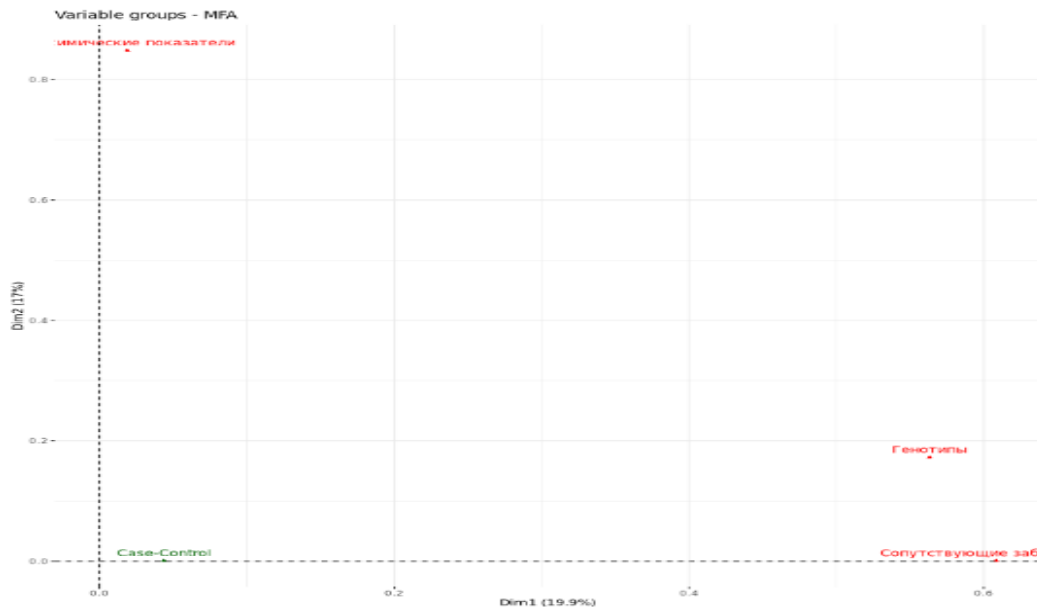


Рисунок 3.31 - Корреляция между группами и первыми двумя измерениями. Активные группы обозначены красным цветом, иллюстративные - зеленым.

Однако, в отличие от предыдущей модели, ориентированной преимущественно на метаболические и коморбидные характеристики, в данном случае структура второй факторной оси оказалась тесно связана с показателями, отражающими особенности гуморального иммунного ответа. Среди количественных переменных наибольшую связь с факторным пространством демонстрировали уровни IgA и IgG, что может указывать на значимость адаптивного иммунного ответа в формировании одного из основных направлений межиндивидуальной вариабельности у пациентов с COVID-19.

Распределение пациентов на факторной карте показало отсутствие полного разделения между группами с лёгким и тяжёлым течением COVID-19 (рисунок 3.32).

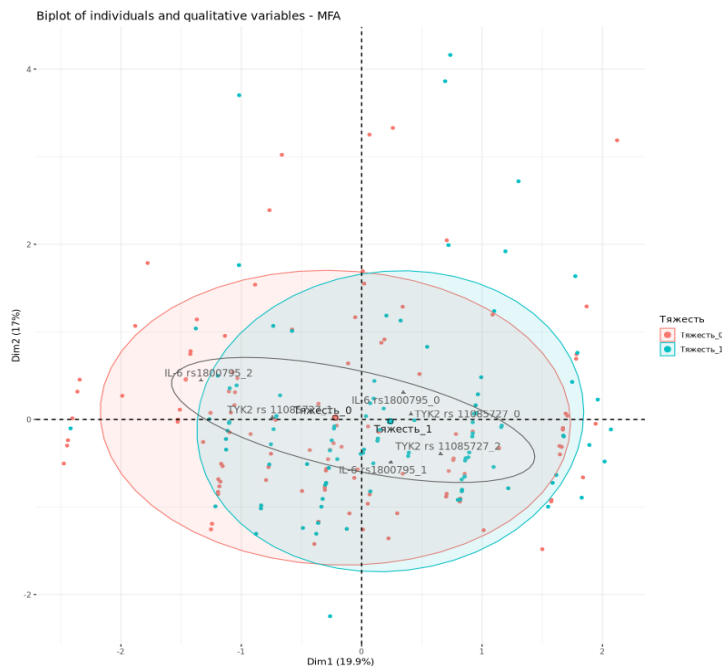


Рисунок 3.32 Биplot распределения образцов на карте факторов и их генотипов. Образцы подсвечены в зависимости от принадлежности различным группам *case-control*. Генотипы подсвечены серым цветом. Для каждой группы образцов даны эллипсы разброса и барицентры распределений. Образцы с похожими профилями близко располагаются на карте факторов.

Эллипсы распределения частично перекрывались, а барицентры групп располагались на небольшом расстоянии друг от друга. Это свидетельствует о том, что совокупность включённых в анализ признаков отражает общую структуру клинико-иммунологических различий между пациентами, но не обеспечивает полного разграничения групп по степени тяжести заболевания в пространстве первых двух факторных осей.

Проведённый анализ показал, что исследуемая модель описывает сложную сеть взаимосвязей между коморбидным фоном, иммунобиохимическими показателями и генетическими факторами, вовлечёнными в регуляцию иммунновоспалительного ответа. При этом наиболее информативным компонентом модели оказался блок показателей, связанных с гуморальным звеном иммунитета-IgA и IgG. Эти иммуноглобулины являются ключевыми компонентами гуморального иммунитета при SARS-CoV-2-инфекции. Секреторный и сывороточный IgA участвуют в защите слизистых оболочек дыхательных путей, ограничивают проникновение

вируса и обеспечивают его нейтрализацию на ранних этапах инфекции, тогда как IgG играет ведущую роль в системной нейтрализации вирусных частиц и формировании более длительного постинфекционного иммунитета (Sterlin et al., 2021; Dan et al., 2021). Выраженная связь уровней IgA и IgG с факторным пространством позволяет предположить, что одно из ведущих направлений вариабельности в исследуемой выборке отражает индивидуальные особенности формирования гуморального ответа на SARS-CoV-2. Недостаточная эффективность ранней нейтрализации вируса, задержка формирования специфических антител или дискоординация между врождённым и адаптивным иммунитетом могут способствовать персистенции вируса, усилению тканевого повреждения и развитию гипервоспалительного синдрома (Sette et al., 2021). В этом контексте выявленная роль IgA и IgG позволяет интерпретировать вторую факторную ось как ось гуморального иммунного ответа, отражающую различия в иммунологической реактивности обследованных пациентов. В свою очередь, продукция антител тесно связана с активностью провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6.

Интерлейкин-6 относится к числу центральных провоспалительных цитокинов. Он участвует в поддержании системного воспаления и в регуляции адаптивного иммунитета. IL-6 стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, способствует созреванию плазматических клеток и участвует в регуляции синтеза иммуноглобулинов, связывая между собой врождённый воспалительный ответ и гуморальное звено иммунитета (Tanaka et al., 2014). В настоящем исследовании полиморфизм *IL6* rs1800795 был ассоциирован с COVID-19, что позволяет рассматривать его как один из генетических факторов, потенциально влияющих на интенсивность иммунновоспалительной реакции. Поэтому участие *IL6* rs1800795 в общей структуре многофакторной модели представляется патогенетически обоснованным и согласуется с выявленной связью гуморальных показателей с факторным пространством.

Дополнительное значение имеет участие *TYK2* - одного из ключевых компонентов сигнальных путей интерферонов I типа. Белок *TYK2* обеспечивает передачу сигнала от рецепторов интерферонов и ряда цитокинов, играя важную роль в

противовирусной защите организма (Razavi et al., 2024). Нарушение эффективности данных сигнальных путей может приводить к недостаточному контролю вирусной репликации на ранних стадиях инфекции и последующему развитию гипервоспалительного ответа.

Несмотря на значимость иммунологических и генетических факторов, факторная карта не продемонстрировала полного разделения пациентов с лёгким и тяжёлым течением COVID-19. Это указывает на то, что даже биологически значимые варианты *IL6* и *TYK2*, а также показатели гуморального ответа, не являются самостоятельными и достаточными детерминантами тяжести заболевания. Вероятно, их вклад опосредован сложным взаимодействием возрастных, метаболических, иммунологических и генетических факторов, определяющих противовирусную защиту и воспалительный ответ.

Полученные результаты подтверждают, что тяжесть COVID-19 формируется как итог сложного взаимодействия множества клинико-биологических факторов, а не определяется изолированным действием одного показателя или одной генетической системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется выраженной вариабельностью клинического течения: от бессимптомных форм до тяжёлой вирусной пневмонии, сопровождающейся дыхательной недостаточностью, системной воспалительной реакцией и полиорганным поражением. Несмотря на накопленные данные о механизмах развития заболевания, причины столь значительных межиндивидуальных различий остаются изученными не полностью. Наряду с клинико-демографическими характеристиками существенный вклад в формирование тяжёлых форм заболевания вносят наследственные особенности организма. Современные генетические исследования свидетельствуют, что тяжесть течения COVID-19 представляет собой сложный многофакторный фенотип, обусловленный совокупным влиянием многочисленных генетических вариантов, затрагивающих различные механизмы противовирусной защиты, воспалительного ответа и регуляции иммунной системы (The COVID-19 Host Genetics Initiative, 2023; Eshetie et al., 2023).

Настоящее исследование выполнено с участием 217 пациентов, перенёсших COVID-19, среди которых 113 человек имели лёгкое течение заболевания, а 104 - тяжёлое. В работе проведена комплексная оценка клинических характеристик и генетических факторов, связанных с развитием тяжёлых форм COVID-19 у жителей Ростовской области. Одновременно были оценены полиморфные варианты генов иммунного ответа, системы цитохромов P450 и микроРНК, а также исследованы их межгенные взаимодействия. Такой подход позволил рассмотреть тяжёлое течение COVID-19 как результат комплексного влияния клинических факторов и наследственной вариабельности нескольких взаимосвязанных молекулярных систем.

Проведённый анализ показал, что пациенты с тяжёлым течением COVID-19 характеризовались более старшим возрастом (пороговое значение ≥ 50 лет) и более высокой частотой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени. Полученные данные свидетельствуют, что клинические факторы риска сохраняют существенное значение при развитии

тяжёлых форм заболевания, однако сами по себе не объясняют наблюдаемую вариабельность клинического течения инфекции.

Одним из основных направлений исследования стало изучение полиморфных вариантов генов, участвующих в регуляции иммунного ответа. Среди исследованных локусов достоверная связь с тяжестью течения COVID-19 выявлена для полиморфного варианта гена *IL6* rs1800795. Интерлейкин-6 играет центральную роль в развитии гиперцитокинемии, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления при тяжёлых формах COVID-19 (Coomes et al., 2020; Paranga et al., 2024). Полученные данные свидетельствуют о том, что генетическая вариабельность *IL6* может вносить вклад в индивидуальные различия выраженности воспалительного ответа и, как следствие, тяжести заболевания.

В работе также исследованы полиморфные варианты генов системы цитохромов P450, обеспечивающих метаболизм широкого спектра эндогенных соединений и лекарственных препаратов. Среди шести изученных локусов статистически значимая ассоциация с тяжёлым течением COVID-19 установлена для полиморфизма *CYP3A4* rs2740574. Полученный результат указывает на возможную роль генетически обусловленных особенностей системы биотрансформации в формировании тяжёлого течения заболевания и представляет интерес с позиции дальнейших фармакогенетических исследований.

Несмотря на отсутствие статистически значимых ассоциаций полиморфных локусов *miR-146a* rs2910164 и *miR-155* rs767649 при самостоятельном анализе, оба варианта вошли в состав статистически значимой модели межгенного взаимодействия. Вероятно, влияние микроРНК на тяжесть течения COVID-19 реализуется преимущественно не через эффект отдельных полиморфных вариантов, а посредством регуляции экспрессии многочисленных генов-мишеней. Как показал проведённый биоинформатический анализ, гены-мишени *miR-146a* и *miR-155* участвуют в регуляции сигнальных путей врождённого иммунитета, продукции провоспалительных цитокинов, интерферонового ответа, а также процессов проникновения и репликации SARS-CoV-2 в клетке-хозяине (Smail et al., 2024; Kebriaei et al., 2024).

Это позволяет рассматривать микроРНК как важный компонент сложной регуляторной сети, определяющей особенности иммунного ответа при коронавирусной инфекции

В ходе анализа межгенных взаимодействий полиморфных локусов исследуемых генов выявлены две статистически значимые модели, ассоциированные с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19. Первая модель объединяет полиморфные варианты генов цитокиновой сигнализации и системы цитохромов P450. Максимальный риск зарегистрирован для комбинации генотипов *IL6* rs1800795 GG, *CYP2D6* rs1065852 CC, *CYP3A4* rs2740574 AA и *CYP3A5* rs776746 GG. Вторая модель отражает вклад генов, участвующих в регуляции иммунного ответа и функционировании микроРНК. Повышение риска ассоциировано с сочетанием генотипов *TYK2* rs11085727 CC, *miR-146A* rs2910164 GG и *miR-155* rs767649 TT.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что генетическая предрасположенность к тяжёлому течению COVID-19 формируется вследствие взаимодействия нескольких функционально связанных молекулярных систем. Изолированная оценка отдельных полиморфных локусов не всегда позволяет выявить их вклад в развитие заболевания, тогда как анализ межгенных взаимодействий даёт возможность установить сочетания генетических вариантов, совместное действие которых оказывает более существенное влияние на клинический фенотип. Это подтверждает целесообразность применения комплексных подходов при изучении наследственной архитектуры многофакторных заболеваний и подчёркивает важность анализа эпистатических взаимодействий наряду с исследованием отдельных генетических маркеров.

Выполненное исследование позволило установить, что тяжёлое течение COVID-19 определяется совокупным влиянием клинико-демографических факторов и генетических особенностей организма (рисунок 3.33).



Рисунок 3.33 - Интегральная модель факторов, ассоциированных с тяжёлым течением COVID-19, построенная по результатам исследования.

Выявленные ассоциации полиморфных локусов *IL6* rs1800795 и *CYP3A4* rs2740574, а также установленные модели межгенных взаимодействий углубляют представления о молекулярно-генетических механизмах формирования тяжёлых форм COVID-19. Полученные результаты подчёркивают перспективность комплексной оценки отдельных генетических вариантов и их сочетаний при изучении наследственной предрасположенности к тяжёлому течению инфекционных заболеваний и создают основу для дальнейшей валидации выявленных ассоциаций в независимых популяционных выборках.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что возраст старше 50 лет, а также наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени ассоциированы с тяжёлым течением COVID-19.
2. Определены полиморфные варианты генов, участвующих в иммунном ответе: *IL-6* rs1800795 и *TYK2* rs11085727. Выявлена ассоциация полиморфизма *IL-6* rs1800795 с тяжестью течения COVID-19: генотип GG ассоциирован с повышенным риском (OR = 2,23; $p = 0,004$), генотип CC - с протективным эффектом (OR = 0,31; $p = 0,002$).
3. Среди исследованных полиморфных локусов генов семейства цитохромов P450 статистически значимая ассоциация с тяжёлым течением COVID-19 установлена только для гена *CYP3A4* rs2740574 ($p = 0,018$).
4. Установлено, что сочетание полиморфных локусов *IL6* rs1800795, *CYP2D6* rs1065852, *CYP3A4* rs2740574 и *CYP3A5* rs776746 формирует статистически значимую модель межгенного взаимодействия, ассоциированную с тяжёлым течением COVID-19 ($p < 0,0001$).
5. Выявлено эпистатическое взаимодействие полиморфных локусов *TYK2* rs11085727, *miR146a* rs2910164 и *miR155* rs767649, ассоциированное с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19 ($p = 0,036$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова Н.И. Роль полиморфных вариантов генов ферментов цитохрома P450 в зависимости от течения COVID-19 / Н.И. Баранова, Л.А. Ащина, А.И. Болгова, [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2025. – Т. 14, № 3 (54). – С. 28-35.
2. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции - COVID-19» (версия № 18 от 26.10.2023 г.) / МЗ РФ // Москва, 2023. – 250 с.
3. Гафарова Л.М. Об особенностях применения критерия согласия Пирсона χ^2 / Л.М. Гафарова, И.Г. Завьялова, Н.Н. Мустафин // Экономические и социально-гуманитарные исследования. – 2015. – № 4(8). – С. 63-67.
4. Глотов, О.С. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга / О.С. Глотов, А.Н. Чернов, А.И. Чангалиди [и др.] // Вестник гематологии. – 2021. – № 2. – DOI 10.15789/2220-7619-GFR-1764.
5. Громова О.А. Ферритин как биомаркер полиорганной патологии: противовоспалительные и антиоксидантные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Чучалин, [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 8. – С. 113-122. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-113-122.
6. Иванова Е.С. Ассоциация полиморфизма rs1800795 гена *IL6* с восприимчивостью и тяжестью COVID-19: мета-анализ / Е.С. Иванова, М.А. Ид, Т.П. Шкурят // Медицинская генетика. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 22-30. – DOI 10.25557/2073-7998.2024.05.22-30.
7. Иванова Е.С. Особенности регуляции системы цитохромов P450 при COVID-19: генетические и метаболические аспекты / Е.С. Иванова, Н.П. Милютина, Н.А. Григорян, Е.С. Мельникова, В.Н. Прокофьев, Т.П. Шкурят // Живые и биокосные системы. – 2024. – № 49. – DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-4.
8. Иванова Е.С. Генетические варианты *ТΥΚ2* как предикторы тяжелой формы COVID-19 / Е.С. Иванова, Н.П. Милютина, Т.П. Шкурят // Живые и биокосные системы. – 2025. – № 53. – DOI: 10.18522/2308-9709-2025-53-5.
9. Кантемирова, Б.И. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Б.И. Кантемирова, В.В. Василькова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 130-137. – DOI 10.33029/2305-3496-2022-11-3-130-137.

10. Насонов, Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 629-644. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644.
11. Полушин Ю.С. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 / Ю.С. Полушин, И.В. Шлык, Е.Г. Гаврилова, Е.В. Паршин, А.М. Гинзбург // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20-28. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
12. Сизякина И.П. Клинико-иммунологические характеристики умеренно-тяжелых форм COVID-19 при различных уровнях маркера повреждения тканей (лактатдегидрогеназы) / И.П. Сизякина, В.Я. Закурская, Н.А. Скрипкина, [et al.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 108-115. – DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-108-115.
13. Степанов, В.А. Геном человека и COVID-19 / В.А. Степанов, Н.К. Янковский // Генетика. – 2025. – Т. 61, № 5. – С. 3-13. – DOI 10.7868/S3034510325050012.
14. Темирбулатов И.И. Влияние носительства полиморфных вариантов *CYP3A5*^{*3*} и *CYP3A4*^{*22*} на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19 / И.И. Темирбулатов, А.В. Крюков, К.Б. Мирзаев, [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 7-8. – С. 45-50. – DOI 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-45-50.
15. Шевчук Ю.В. Прогнозирование риска развития лекарственного поражения печени при терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19 с помощью машинного обучения / Ю.В. Шевчук, И.И. Шамигулов, И.В. Сычев, [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 6. – С. 52-62. – DOI 10.29413/ABS.2024-9.6.52-62.
16. Шумков В.А. Влияние полиморфизма rs776746 в гене *CYP3A5* на частоту сердечных сокращений при применении бисопролола у пациентов с острым коронарным синдромом / В.А. Шумков, К.А. Загородникова, С.А. Болдуева, А.А. Мурзина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 433-438. – DOI 10.20996/1819-6446-2022-08-06.
17. 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation // Nature. – 2015. – Vol. 526, № 7571. – P. 68-74. – DOI 10.1038/nature15393.
18. Abu-Farha, M. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target / M. Abu-Farha, T.A. Thanaraj, M.G. Qaddoumi, A. Hashem, J. Abubaker, F. Al-Mulla // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 10. – P. 3544. – DOI 10.3390/ijms21103544.

19. Aghiorghiesei A.I. The oncogenic role of miR-155 on oral cancer progression and treatment strategies / A.I. Aghiorghiesei, N. Mehterov, A. Nutu, [et al.] // *Discover Oncology*. – 2025. – Vol. 16, No. 1. – P. 1941. – DOI 10.1007/s12672-025-03467-2.
20. Aktar, S. Machine Learning and Meta-Analysis Approach to Identify Patient Comorbidities and Symptoms that Increased Risk of Mortality in COVID-19 / S. Aktar, A. Talukder, M.M. Ahamad [et al.] // *arXiv*. – 2020. – DOI 10.20944/preprints202008.0484.v1.
21. Aladawy, S.A. Polymorphism in promotor region of *IL6* gene as a predictor for severity in COVID-19 patients / S.A. Aladawy, L.A. Adel, S.A. Abdel Salam, R.H. Raafat, M.A. Khattab // *The Egyptian Journal of Immunology*. – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 1-9. – DOI 10.55133/eji.290201.
22. Amirimani B. Increased transcriptional activity of the *CYP3A4*1B* promoter variant / B. Amirimani, B. Ning, A.C. Deitz, [et al.] // *Environmental and Molecular Mutagenesis*. – 2003. – Vol. 42, No. 4. – P. 299-305. – DOI 10.1002/em.10199.
23. Anastassopoulou, C. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity / C. Anastassopoulou, Z. Gkizarioti, G.P. Patrinos, A. Tsakris // *Human genomics*. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 40. – DOI 10.1186/s40246-020-00290-4.
24. Annalora, A.J. Alternative splicing in the cytochrome P450 superfamily expands protein diversity to augment gene function and redirect human drug metabolism / A.J. Annalora, C.B. Marcus, P.L. Iversen // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2017. – Vol. 45, № 4. – P. 375-389. – DOI 10.1124/dmd.116.073254.
25. Badary O.A. Pharmacogenomics and COVID-19: clinical implications of human genome interactions with repurposed drugs / O.A. Badary // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2021. – Vol. 21, No. 3. – P. 275-284. – DOI 10.1038/s41397-021-00209-9.
26. Baggen, J. Genome-wide CRISPR screening identifies *TMEM106B* as a proviral host factor for SARS-CoV-2 / J. Baggen, L. Persoons, E. Vanstreels [et al.] // *Nature Genetics*. – 2021. – Vol. 53. – P. 435-444. – DOI 10.1038/s41588-021-00805-2.
27. Bajaj, V. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? / V. Bajaj, N. Gadi, A.P. Spihlman, S.C. Wu, C.H. Choi, V.R. Moulton // *Frontiers in Physiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 571416. – DOI 10.3389/fphys.2020.571416.
28. Baldeón Rojas L. Clinical spectrum of COVID-19 patients and decreased serum level of miR-146a as a sign of inflammation / L. Baldeón Rojas, J. Pérez-Galarza, V. Alulema, [et al.] // *Biomolecular Concepts*. – 2025. – Vol. 16, No. 1. – P. 20250052. – DOI 10.1515/bmc-2025-0052.

29. Bank, S. ACE/ACE2 balance might be instrumental to explain the certain comorbidities leading to severe COVID-19 cases / S. Bank, S.K. De, B. Bankura, S. Maiti, M. Das, G.A. Khan // *Bioscience Reports*. – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. BSR20202083. – DOI 10.1042/BSR20202083.
30. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D.P. Bartel // *Cell*. – 2004. – Vol. 116, No. 2. – P. 281-297. – DOI 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.
31. Bastard, P. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 / P. Bastard, L.B. Rosen, Q. Zhang [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 370, № 6515. – P. eabd4585. – DOI 10.1126/science.abd4585.
32. Becker, R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50, № 3. – P. 499-511. – DOI 10.1007/s11239-020-02230-4.
33. Benmansour, R. *TYK2, IFITM3, IFNAR2* and *OAS3* single-nucleotide polymorphisms among severe COVID-19 ICU patients in Morocco / R. Benmansour, M.R. Tagajdid, H. El Hamzaoui [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2024. – Vol. 38. – DOI 10.1177/03946320241257241.
34. Berlin, D.A. Severe Covid-19 / D.A. Berlin, R.M. Gulick, F.J. Martinez // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 25. – P. 2451-2460. – DOI 10.1056/NEJMcp2009575.
35. Beuren, T. Exploring the interplay between host genetics and acute and long COVID: A narrative review / T. Beuren, A.P. Zorzetto, M.C. Oliveira, J.S. Menezes, M.V. Santos, R.R. Silva, P.A. Souza // *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. – 2025. – Vol. 80. – P. 100708. – DOI 10.1016/j.clinsp.2025.100708.
36. Bhaskar, S. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper / S. Bhaskar, A. Sinha, M. Banach, S. Mittoo, R. Weissert, J.S. Kass, S. Rajagopal, A.R. Pai, S. Kutty // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – DOI 10.3389/fimmu.2020.01648.
37. Bode B. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler, [et al.] // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2020. – Vol. 14, No. 4. – P. 813-821. – DOI: 10.1177/1932296820924469.

38. Borchering, D.C. *TYK2* in Cancer Metastases: Genomic and Proteomic Discovery / D.C. Borchering, K. He, N.V. Amin, A.C. Hirbe // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 16. – P. 4171. – DOI 10.3390/cancers13164171.
39. Boutin S. Host factors facilitating SARS-CoV-2 virus infection and replication in the lungs / S. Boutin, D. Hildebrand, S. Boulant, [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2021. – Vol. 78, No. 16. – P. 5953-5976. – DOI 10.1007/s00018-021-03889-5.
40. Bozkurt, I. Prognostic Value of CYP1A2 (rs2069514 and rs762551) Polymorphisms in COVID-19 Patients / I. Bozkurt, T. Gozler, I. Yuksel [et al.] // *Balkan Journal of Medical Genetics*. – 2023. – Vol. 26, № 1. – P. 35-42. – DOI 10.2478/bjmg-2023-0005.
41. Cai Q. COVID-19: Abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu, [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73, No. 3. – P. 566-574. – DOI 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
42. Cariaso, M. SNPedia: a wiki supporting personal genome annotation, interpretation and analysis / M. Cariaso, G. Lennon // *Nucleic Acids Research*. – 2012. – Vol. 40, № D1. – P. D1308-D1312. – DOI 10.1093/nar/gkr798.
43. Cariou B. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study / B. Cariou, S. Hadjadj, M. Wargny, [et al.] // *Diabetologia*. – 2020. – Vol. 63, No. 8. – P. 1500-1515. – DOI 10.1007/s00125-020-05180-x.
44. Caudle, K.E. Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: Consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group / K.E. Caudle, K. Sangkuhl, M. Whirl-Carrillo, J.J. Swen, C.E. Haidar, T.E. Klein, R.S. Gammal, M.V. Relling, S.A. Scott, D.L. Hertz // *Clinical and Translational Science*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 116-124. – DOI 10.1111/cts.12692.
45. Chandra Sekar P.K. A comprehensive investigation of the association between IL-6 rs1800795 (-147G/C) and severity of COVID-19: A meta-analysis of case-control studies / P.K. Chandra Sekar, R. Veerabathiran // *Infection, Epidemiology and Microbiology*. – 2024. – Vol. 10, No. 2. – P. 141-152. – DOI 10.61186/iem.10.2.141.
46. Chatterjee, S. Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update / S. Chatterjee, L.V. Nalla, M. Sharma [et al.] // *ACS Pharmacology & Translational Science*. – 2023. – Vol. 6, № 3. – P. 334-354. – DOI 10.1021/acsptsci.2c00181.
47. Chen, D.Y. SARS-CoV-2 Disrupts Proximal Elements in the JAK-STAT Pathway / D.Y. Chen, N. Khan, B.J. Close [et al.] // *Journal of Virology*. – 2021. – Vol. 95, № 19. – P. e00862-21. – DOI 10.1128/JVI.00862-21.

48. Chen J. MicroRNAs for Diabetes Management: From Natural Bioactive Compounds to Nucleotide Networks / J. Chen, M. Luo, S. Qin, [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2025. – Vol. 39, No. 10. – P. 4718-4743. – DOI 10.1002/ptr.70084.
49. Chen X. The potential role of miR-155 in the tumorigenesis of cervical cancer / X. Chen, L. Zheng, X. Zeng, N. Pan // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2025. – Vol. 13. – P. 1572373. – DOI 10.3389/fcell.2025.1572373.
50. Cheng Y. Kidney Disease Is Associated with In-Hospital Death of Patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang, [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 97, No. 5. – P. 829-838. – DOI 10.1016/j.kint.2020.03.005.
51. Choudhary S. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options / S. Choudhary, K. Sharma, H. Singh, O. Silakari // *Microbial Pathogenesis*. – 2021. – Vol. 150. – P. 104673. – DOI 10.1016/j.micpath.2020.104673.
52. Choudhri Y. COVID-19 and the Genetics of Inflammation / Y. Choudhri, D.M. Maslove, M.J. Rauh // *Critical Care Medicine*. – 2023. – Vol. 51, No. 6. – P. 817-825. – DOI 10.1097/CCM.0000000000005843.
53. Conti P. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa, C.E. Gallenga, R. Ross, I. Frydas, S.K. Kritas // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. – 2020. – Vol. 34, No. 2. – P. 327-331. – DOI 10.23812/CONTI-E.
54. Coomes, E.A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E.A. Coomes, H. Haghbayan // *Reviews in Medical Virology*. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1-9. – DOI 10.1002/rmv.2141.
55. The COVID-19 Host Genetics Initiative. A second update on mapping the human genetic architecture of COVID-19 // *Nature*. – 2023. – Vol. 621, № 7977. – P. E7-E26. – DOI 10.1038/s41586-023-06355.
56. Cui, C. HMDD v4.0: a database for experimentally supported human microRNA-disease associations / C. Cui, B. Zhong, R. Fan, Q. Cui // *Nucleic Acids Research*. – 2024. – Vol. 52, № D1. – P. D1327-D1332. – DOI 10.1093/nar/gkad717.
57. Cunningham, F. Ensembl 2022 / F. Cunningham, J.E. Allen, J. Allen [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2022. – Vol. 50, № D1. – P. D988-D995. – DOI 10.1093/nar/gkab1049.

58. Damsky, W. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases / W. Damsky, D. Peterson, J. Ramseier [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 147. – P. 814-826. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.10.022.
59. Dan J.M. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection / J.M. Dan, J. Mateus, Y. Kato, [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 371, No. 6529. – P. eabf4063. – DOI: 10.1126/science.abf4063.
60. Daniloski, Z. Identification of Required Host Factors for SARS-CoV-2 Infection in Human Cells / Z. Daniloski, T.X. Jordan, H.H. Wessels [et al.] // *Cell*. – 2021. – Vol. 184, № 1. – P. 92-105.e16. – DOI 10.1016/j.cell.2020.10.030.
61. Davies, N.G. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / N.G. Davies, S. Abbott, R.C. Barnard [et al.] // *Science*. – 2021. – Vol. 372, № 6538. – P. eabg3055. – DOI 10.1126/science.abg3055.
62. de Jong L.M. Distinct Effects of Inflammation on Cytochrome P450 Regulation and Drug Metabolism / L.M. de Jong, W. Jiskoot, J.J. Swen, M.L. Manson // *Genes*. – 2020. – Vol. 11, No. 12. – P. 1509. – DOI 10.3390/genes11121509.
63. Del Valle D.M. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D.M. Del Valle, S. Kim-Schulze, H.H. Huang, [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26, No. 10. – P. 1636-1643. – DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
64. Delgado-Wicke, P. Genetic variants regulating the immune response improve the prediction of COVID-19 severity provided by clinical variables / P. Delgado-Wicke, S. Fernández de Córdoba-Oñate, E. Roy-Vallejo [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 20728. – DOI 10.1038/s41598-024-71476-2.
65. Deng, X. Impacts of Inflammatory Cytokines Variants on Systemic Inflammatory Profile and COVID-19 Severity / X. Deng, K. Tang, Z. Wang, S. He, Z. Luo // *Journal of Epidemiology and Global Health*. – 2024. – Vol. 14, № 2. – P. 363-378. – DOI 10.1007/s44197-024-00204-w.
66. Dey D. An extended motif in the SARS-CoV-2 spike modulates binding and release of host coatomer in retrograde trafficking / D. Dey, S. Singh, S. Khan, [et al.] // *Communications Biology*. – 2022. – Vol. 5. – P. 115. – DOI 10.1038/s42003-022-03063-y.
67. Dieter, C. Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: A systematic review and meta-analysis / C. Dieter, L.A. Brondani, C.B. Leitão, F. Gerchman, N.E. Lemos, D. Crispim // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, № 7. – DOI 10.1371/journal.pone.0270627.

68. Eikelenboom-Schieveld, S.J.M. Cytochrome P450 Genes: Their Role in Drug Metabolism and Violence / S.J.M. Eikelenboom-Schieveld, J.C. Fogleman // Handbook of Anger, Aggression, and Violence / ed. by C.R. Martin, V.R. Preedy, V.B. Patel. – Cham : Springer, 2023. – DOI 10.1007/978-3-031-31547-3_84.
69. El Akil S. Explore the distribution of (rs35742686, rs3892097 and rs1065852) genetic polymorphisms of cytochrome P4502D6 gene in the Moroccan population / S. El Akil, E. Elouilamine, N. Ighid, E.H. Izaabel // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2022. – Vol. 23. – P. 153. – DOI 10.1186/s43042-022-00369-8.
70. El Houdi, Meriem et al. "Association study of the JAK/STAT signaling pathway with susceptibility to COVID-19 in moroccan patient and in-silico analysis of rare variants." *Virus research* vol. 351 (2025): 199509. doi:10.1016/j.virusres.2024.199509.
71. Ellinghaus, D. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure / D. Ellinghaus, F. Degenhardt, L. Bujanda [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 16. – P. 1522-1534. – DOI 10.1056/NEJMoa2020283.
72. Eshetie S, Jullian P, Benyamin B, Lee SH. Host genetic determinants of COVID-19 susceptibility and severity: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2023; 33(5):e2466. doi:10.1002/rmv.2466.
73. Esteves, F. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism / F. Esteves, J. Rueff, M. Kranendonk // Journal of Xenobiotics. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 94-114. – DOI 10.3390/jox11030007.
74. Fajgenbaum, D.C. Cytokine Storm / D.C. Fajgenbaum, C.H. June // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 23. – P. 2255-2273. – DOI 10.1056/NEJMra2026131.
75. Fang, X. CYP1A1 mediates the suppression of major inflammatory cytokines in pulmonary alveolar macrophage / X. Fang, W. Zhao, J. Xu, F. Tu, X. Wang, B. Li, Y. Fu, S. Ren // Developmental and Comparative Immunology. – 2016. – Vol. 65. – P. 132-138. – DOI 10.1016/j.dci.2016.06.023.
76. Fekete, F. Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects / F. Fekete, K. Mango, M. Deri [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – P. 17061. – DOI 10.1038/s41598-021-96590-3.
77. Fishman D. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis / D. Fishman, G. Faulds, R. Jeffery, [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 1998. – Vol. 102, No. 7. – P. 1369-1376. – DOI 10.1172/JCI2629.

78. Fricke-Galindo I. Pharmacogenetics Approach for the Improvement of COVID-19 Treatment / I. Fricke-Galindo, R. Falfán-Valencia // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 413. – DOI 10.3390/v13030413.
79. Friedman R.C. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R.C. Friedman, K.K.H. Farh, C.B. Burge, D.P. Bartel // *Genome Research*. – 2009. – Vol. 19, No. 1. – P. 92-105. – DOI 10.1101/gr.082701.108.
80. Fukushima T. U-shaped association between abnormal serum uric acid levels and COVID-19 severity: reports from the Japan COVID-19 Task Force / T. Fukushima, S. Chubachi, H. Namkoong, [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 122. – P. 747-754. – DOI 10.1016/j.ijid.2022.07.015.
81. Gaedigk, A. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations / A. Gaedigk, K. Sangkuhl, M. Whirl-Carrillo [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 69-76. – DOI 10.1038/gim.2016.80.
82. Gaedigk, A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation // *International Review of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 534-553. – DOI 10.3109/09540261.2013.825581.
83. Gaedigk, A. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype / A. Gaedigk, S.D. Simon, R.E. Pearce [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – Vol. 83, № 2. – P. 234-242. – DOI 10.1038/sj.clpt.6100406.
84. Galaviz-Hernández C. Influence of Genetic Admixture Components on CYP3A5*3 Allele-Associated Hypertension in Amerindian Populations From Northwest Mexico / C. Galaviz-Hernández, B.P. Lazalde-Ramos, I. Lares-Assef, [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 638. – DOI 10.3389/fphar.2020.00638.
85. Gaytán-Pacheco N. miR-146a, miR-221, and miR-155 are Involved in Inflammatory Immune Response in Severe COVID-19 Patients / N. Gaytán-Pacheco, A. Ibáñez-Salazar, A.S. Herrera-Van Oostdam, [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 133. – DOI 10.3390/diagnostics13010133.
86. Georges J.L. Interleukin-6 gene polymorphism and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study / J.L. Georges, S. Loukaci, O. Poirier, [et al.] // *Journal of Molecular Medicine*. – 2001. – Vol. 79, No. 5-6. – P. 300-305. – DOI 10.1007/s001090100221.
87. Gheblawi, M. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.] //

Circulation Research. – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1456-1474. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

88. Ghoreschi K. Janus kinases in immune cell signaling / K. Ghoreschi, A. Laurence, J.J. O'Shea // Immunological Reviews. – 2009. – Vol. 228, No. 1. – P. 273-287. – DOI 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x.

89. Gilyazova I. miR-146a-A Key Player in Immunity and Diseases / I. Gilyazova, D. Asadullina, E. Kagirowa, [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 16. – P. 12767. – DOI 10.3390/ijms241612767.

90. Govender N. Unravelling the Mechanistic Role of ACE2 and TMPRSS2 in Hypertension: A Risk Factor for COVID-19 / N. Govender, O. Khaliq, J. Moodley, [et al.] // Current Hypertension Reviews. – 2022. – Vol. 18, No. 2. – P. 130-137. – DOI: 10.2174/1573402118666220816090809.

91. Guan, W.J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720. – DOI 10.1056/NEJMoa2002032.

92. Guin D. Human genetic factors associated with pneumonia risk, a cue for COVID-19 susceptibility / D. Guin, S. Yadav, P. Singh, [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. – 2022. – Vol. 102. – P. 105299. – DOI: 10.1016/j.meegid.2022.105299.

93. Gunes A. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms / A. Gunes, M.L. Dahl // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9, No. 5. – P. 625-637. – DOI 10.2217/14622416.9.5.625.

94. Ha M. Regulation of microRNA biogenesis / M. Ha, V.N. Kim // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2014. – Vol. 15, No. 8. – P. 509-524. – DOI 10.1038/nrm3838.

95. Hadad S. Tumor-associated macrophages derived exosomes; from pathogenesis to therapeutic opportunities / S. Hadad, M. Gholipour, P. G. Tafti, [et al.] // International Immunopharmacology. – 2024. – Vol. 136. – P. 112406. – DOI 10.1016/j.in-timp.2024.112406.

96. Hadjadj, J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 369, № 6504. – P. 718-724. – DOI 10.1126/science.abc6027.

97. Hareedy, M.S. CYP2D6 and CYP3A4 variants influence the risk and outcome of COVID-19 infection among rheumatoid arthritis patients maintained on hydroxychloroquine / M.S. Hareedy, S.M. Rashad, H.F. Hetta [et al.] // Drug Metabolism and Personalized Therapy. – 2021. – Vol. 36, № 2. – P. 99-111. – DOI 10.1515/dmdi-2020-0164.

98. Hariyanto T.I. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection / T.I. Hariyanto, A. Kurniawan // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – Vol. 14, No. 5. – P. 1463-1465. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.07.054.
99. Harrison, P.W. Ensembl 2024 / P.W. Harrison, M.R. Amode, O. Austine-Orimoloye [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2024. – Vol. 52, № D1. – P. D891-D899. – DOI 10.1093/nar/gkad1049.
100. Hartz, P. A CYPome-wide study reveals new potential players in the pathogenesis of Parkinson's disease / P. Hartz, T. Fehlmann, G. Wagenpfeil, M.M. Unger, R. Bernhardt // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1094265. – DOI 10.3389/fphar.2022.1094265.
101. Harun-Or-Roshid Md. Statistical meta-analysis to investigate the association between the Interleukin-6 (IL-6) gene polymorphisms and cancer risk / Md. Harun-Or-Roshid, Md. B. Ali, Jesmin, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16, No. 3. – P. e0247055. – DOI 10.1371/journal.pone.0247055.
102. Harvey, W.T. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape / W.T. Harvey, A.M. Carabelli, B. Jackson, R.K. Gupta, E.C. Thomson, E.M. Harrison, C. Ludden, R. Reeve, A.J. Rambaut, S.J. Peacock, D.L. Robertson // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19, № 7. – P. 409-424. – DOI 10.1038/s41579-021-00573-0.
103. He, X. Role of Metabolic Enzymes P450 (CYP) on Activating Procarcinogen and Their Polymorphisms on the Risk of Cancers / X. He, S. Feng // *Current Drug Metabolism*. – 2015. – Vol. 16, № 10. – P. 850-863. – DOI 10.2174/138920021610151210164501.
104. Henry B.M., Aggarwal G., Wong J., [et al.]. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis / B.M. Henry, G. Aggarwal, J. Wong, [et al.] // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 38, No. 9. – P. 1722-1726. – DOI 10.1016/j.ajem.2020.05.073.
105. Hoffmann, M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052.
106. Huang C. Protein Kinase C Inhibitors Reduce SARS-CoV-2 Replication in Cultured Cells / C. Huang, F. Feng, Y. Shi, [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10, No. 5. – P. e0105622. – DOI 10.1128/spectrum.01056-22.

107. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
108. Ince, I. Developmental changes in the expression and function of cytochrome P450 3A isoforms: Evidence from in vitro and in vivo investigations / I. Ince, C.A. Knibbe, M. Danhof, S.N. de Wildt // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2013. – Vol. 52, № 5. – P. 333-345. – DOI 10.1007/s40262-013-0041-1.
109. Iranparast S. miR-155 rs767649 T>A gene polymorphism is associated with down-regulation of miR-155 expression, suppressor of cytokine signaling-1 overexpression, and low probability of metastatic tumor at the time of breast cancer diagnosis / S. Iranparast, M. Tahmasebi-Birgani, A. Motamedfar, [et al.] // *Journal of Research in Medical Sciences*. – 2023. – Vol. 28. – P. 32. – DOI 10.4103/jrms.jrms_960_21.
110. Ishizuka T. 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Stimulates Nuclear Factor-kappaB Activation and the Production of Inflammatory Cytokines in Human Endothelial Cells / T. Ishizuka, J. Cheng, H. Singh, [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2008. – Vol. 324, No. 1. – P. 103-110. – DOI 10.1124/jpet.107.130336.
111. Jain, N.K. Therapeutic implications of current Janus kinase inhibitors as anti-COVID agents: A review / N.K. Jain, M. Tailang, H.K. Jain [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1135145. – DOI 10.3389/fphar.2023.1135145.
112. Jamal M. Immune Dysregulation and System Pathology in COVID-19 / M. Jamal, H.I. Bangash, M. Habiba, [et al.] // *Virulence*. – 2021. – Vol. 12, No. 1. – P. 918-936. – DOI 10.1080/21505594.2021.1898790.
113. Jazdzewski K. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma / K. Jazdzewski, E.L. Murray, K. Franssila, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105, No. 20. – P. 7269-7274. – DOI 10.1073/pnas.0802682105.
114. Jones S.A. Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19? / S.A. Jones, C.A. Hunter // *Nature Reviews Immunology*. – 2021. – Vol. 21, No. 6. – P. 337-339. – DOI: 10.1038/s41577-021-00553-8.
115. Kalil A.C. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta, [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, No. 9. – P. 795-807. – DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.
116. Karabulut Uzuncakmak, S. Investigation of CYP2E1 and Caspase-3 Gene Expressions in COVID-19 patients / S. Karabulut Uzuncakmak, E. Dirican, M.E. Naldan, F.

Kesmez Can, Z. Halici // Gene Reports. – 2022. – Vol. 26. – P. 101497. – DOI 10.1016/j.genrep.2022.101497.

117. Karimpur Zahmatkesh A. Analysis of the CYP3A4*1B Gene Variant in an Iranian Population: Pilot Base Study / A. Karimpur Zahmatkesh, A. Movafagh // International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine. – 2015. – Vol. 1. – P. 5-9. – DOI 10.18052/www.scipress.com/IJPPE.1.5.

118. Karlsen, T.H. Understanding COVID-19 through genome-wide association studies // Nature Genetics. – 2022. – Vol. 54, № 4. – P. 368-369. – DOI 10.1038/s41588-022-01048-4.

119. Kassif-Lerner, R. miR-155: A Potential Biomarker for Predicting Mortality in COVID-19 Patients / R. Kassif-Lerner, K. Zloto, N. Rubin, K. Asraf, R. Doolman, G. Paret, Y. Nevo-Caspi // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 324. – DOI 10.3390/jpm12020324.

120. Kebriaei A. The relationship between microRNAs and COVID-19 complications / A. Kebriaei, R. Besharati, H. Namdar Ahmad Abad, [et al.] // Noncoding RNA Research. – 2024. – Vol. 10. – P. 16-24. – DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.08.007.

121. Keikha R. The miR neuroinflammatory biomarkers in COVID-19 patients with different severity of illness / R. Keikha, S.M. Hashemi-Shahri, A. Jebali // Neurología. – 2023. – Vol. 38, No. 6. – P. e41-e51. – DOI 10.1016/j.nrleng.2023.05.002.

122. Kerget F. Frequency of interleukin-6 rs1800795 (-174G/C) and rs1800797 (-597G/A) polymorphisms in COVID-19 patients in Turkey who develop macrophage activation syndrome / F. Kerget, B. Kerget // Japanese Journal of Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 74, No. 6. – P. 543-548. – DOI 10.7883/yoken.JJID.2021.046.

123. Khafaei, M. Impact of IL-6 rs1800795 and IL-17A rs2275913 gene polymorphisms on the COVID-19 prognosis and susceptibility in a sample of Iranian patients / M. Khafaei, R. Asghari, F. Zafari, M. Sadeghi // Cytokine. – 2024. – Vol. 174. – P. 156445. – DOI 10.1016/j.cyto.2023.156445.

124. Khan S. COVID-19 and Its Effects on the Hepatobiliary System: A Literature Review / S. Khan, J. Hussain Timraz, N.A. Al Ghamdi, [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17, No. 3. – P. e80231. – DOI 10.7759/cureus.80231.

125. Klann K. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication / K. Klann, D. Bojkova, G. Tascher, [et al.] // Molecular Cell. – 2020. – Vol. 80, No. 1. – P. 164-174.e4. – DOI 10.1016/j.molcel.2020.08.006.

126. Klein K. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the "missing heritability" problem / K. Klein, U.M. Zanger // *Frontiers in Genetics*. – 2013. – Vol. 4. – P. 12. – DOI 10.3389/fgene.2013.00012.
127. Kočar, E. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications / E. Kočar, T. Režen, D. Rozman // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2021. – Vol. 1866, № 2. – P. 158849. – DOI 10.1016/j.bbalip.2020.158849.
128. Koonrungsesomboon N. The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis / N. Koonrungsesomboon, R. Khatsri, P. Wongchompoo, S. Teekachunhatean // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2018. – Vol. 18, No. 6. – P. 760-768. – DOI 10.1038/s41397-017-0011-3.
129. Kozak, K. The Relationship between COVID-19 Severity in Children and Immunoregulatory Gene Polymorphism / K. Kozak, H. Pavlyshyn, O. Kamyshnyi [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 2093. – DOI 10.3390/v15102093.
130. Kuban, W. Cytochrome P450 expression and regulation in the brain / W. Kuban, W.A. Daniel // *Drug Metabolism Reviews*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 1-29. – DOI 10.1080/03602532.2020.1858856.
131. Kubaszek A. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study / A. Kubaszek, J. Pihlajamäki, V. Komarovski, [et al.] // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, No. 7. – P. 1872-1876. – DOI 10.2337/diabetes.52.7.1872.
132. Kuehl P. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression / P. Kuehl, J. Zhang, Y. Lin, [et al.] // *Nature Genetics*. – 2001. – Vol. 27, No. 4. – P. 383-391. – DOI 10.1038/86882.
133. Kulkarni, P. A novel property of hexokinase inhibition by Favipiravir and proposed advantages over Molnupiravir and 2 Deoxy D glucose in treating COVID-19 / P. Kulkarni, S. Padmanabhan // *Biotechnology Letters*. – 2022. – Vol. 44, № 7. – P. 831-843. – DOI 10.1007/s10529-022-03259-6.
134. Kulkarni, P.G. Understanding the role of nACE2 in neurogenic hypertension among COVID-19 patients / P.G. Kulkarni, A. Sakharkar, T. Banerjee // *Hypertension Research*. – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 254-269. – DOI 10.1038/s41440-021-00800-4.

135. Kumar, A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis / A. Kumar, A. Arora, P. Sharma [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 535-545. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
136. Lee Y.H. The association between interleukin-6 polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis / Y.H. Lee, H.S. Lee, S.J. Choi, [et al.] // *Lupus*. – 2012. – Vol. 21, No. 1. – P. 60-67. – DOI 10.1177/0961203311422991.
137. Lenoir C. Influence of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Adults: A Systematic Review of the Literature / C. Lenoir, V. Rollason, J.A. Desmeules, C.F. Samer // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 733935. – DOI 10.3389/fphar.2021.733935.
138. Lenoir C. Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting / C. Lenoir, J. Terrier, Y. Gloor, [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12, No. 4. – P. 526. – DOI 10.3390/jpm12040526.
139. Li C., Ye J., Chen Q., [et al.]. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19 / C. Li, J. Ye, Q. Chen, [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 12, No. 15. – P. 15670-15681. – DOI 10.18632/aging.103770.
140. Liang K. Initiator cell death event induced by SARS-CoV-2 in the human airway epithelium / K. Liang, K.C. Barnett, M. Hsu, [et al.] // *Science Immunology*. – 2024. – Vol. 9, No. 97. – P. eadn0178. – DOI 10.1126/sciimmunol.adn0178.
141. Lim S.Y.M. Role of Cytochrome P450 2C9 in COVID-19 Treatment: Current Status and Future Directions / S.Y.M. Lim, B. Al Bishtawi, W. Lim // *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2023. – Vol. 48, No. 3. – P. 221-240. – DOI 10.1007/s13318-023-00826-8.
142. Lindsay, M.A. microRNAs and the immune response // *Trends in Immunology*. – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 343-351. – DOI 10.1016/j.it.2008.04.004.
143. Liu F. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 / F. Liu, L. Li, M. Xu, [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104370. – DOI 10.1016/j.jcv.2020.104370.
144. Liu W. Associations between Gene Polymorphisms in Pro-inflammatory Cytokines and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis / W. Liu, C. Wang, L. Tang, [et al.] // *Immunological Investigations*. – 2021. – Vol. 50, No. 8. – P. 869-883. – DOI 10.1080/08820139.2020.1796712.

145. Luo, X. microRNA-mediated regulation of innate immune response in rheumatic diseases / X. Luo, A. Ranade, B. C. [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 210. – DOI 10.1186/ar4194.
146. M Bader S. Non-apoptotic caspase-8 is critical for orchestrating exaggerated inflammation during severe SARS-CoV-2 infection / S. M Bader, L. Scherer, R. Bhandari, [et al.] // *Nature Communications*. – 2025. – Vol. 16. – P. 9822. – DOI 10.1038/s41467-025-65098-z.
147. Mahesh, G. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation / G. Mahesh, R. Biswas // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 321-330. – DOI 10.1089/jir.2018.0155.
148. Mahjoor, M. Double-edged sword of JAK/STAT signaling pathway in viral infections: novel insights into virotherapy / M. Mahjoor, G. Mahmoudvand, S. Farokhi, A. Shadab, M. Kashfi, H. Afkhami // *Cell Communication and Signaling*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 272. – DOI 10.1186/s12964-023-01240-y.
149. Majeed, A.Y. Serum profiles of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in non-hospitalized patients with mild/moderate COVID-19 infection / A.Y. Majeed, N.E.S. Zulkafli, A.H. Ad'hiah // *Immunology Letters*. – 2023. – Vol. 260. – P. 24-34. – DOI 10.1016/j.imlet.2023.06.008.
150. Mann M. An NF-κB-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses / M. Mann, A. Mehta, J.L. Zhao, [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8. – P. 851. – DOI 10.1038/s41467-017-00972-z.
151. Manoukian G. Post-COVID Syndrome in Patients With Comorbid Hypertension or Diabetes: A Narrative Review of Long-Term Outcomes / G. Manoukian, S. Kundukulam, G. Asatorian, [et al.] // *Cureus*. – 2026. – Vol. 18, No. 1. – P. e102117. – DOI: 10.7759/cureus.102117.
152. Manson J.J. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study / J.J. Manson, C. Crooks, M. Naja, [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – Vol. 2, No. 10. – P. e594-e602. – DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7.
153. Maslub MG, Daud NAA, Radwan MA, Sha'aban A, Ibrahim AG. CYP3A4*1B and CYP3A5*3 SNPs significantly impact the response of Egyptian candidates to high-intensity statin therapy to atorvastatin. *Eur J Med Res*. 2024 Nov 10;29(1):539. doi: 10.1186/s40001-024-02109-7. PMID: 39523378; PMCID: PMC11552228.

154. Mitchell P.S. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection / P.S. Mitchell, R.K. Parkin, E.M. Kroh, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105, No. 30. – P. 10513-10518. – DOI 10.1073/pnas.0804549105.
155. Moazzam-Jazi, M. Interplay between SARS-CoV-2 and human long non-coding RNAs / M. Moazzam-Jazi, S. S. [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 25, № 12. – P. 5823-5827. – DOI 10.1111/jcmm.16525.
156. Monteiro S.C.M. Genetic variability of CYP3A4 in a heterogeneous Brazilian population from Maranhão / S.C.M. Monteiro, I.H. de Sousa, I.K.P. Belfort, [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2016. – Vol. 15, No. 1. – P. gmr7275. – DOI 10.4238/gmr.15017275.
157. Moore J.B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J.B. Moore, C.H. June // *Science*. – 2020. – Vol. 368, No. 6490. – P. 473-474. – DOI 10.1126/science.abb8925.
158. Moore J.H. Epistasis and its implications for personal genetics / J.H. Moore, S.M. Williams // *American Journal of Human Genetics*. – 2009. – Vol. 85, No. 3. – P. 309-320. – DOI 10.1016/j.ajhg.2009.08.006.
159. Morris, R. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway / R. Morris, J.N. Kershaw, J.J. Babon // *Protein Science*. – 2018. – Vol. 27, № 12. – P. 1984-2009. – DOI 10.1002/pro.3519.
160. Mortazavi-Jahromi S.S. A comprehensive review on miR-146a molecular mechanisms in a wide spectrum of immune and non-immune inflammatory diseases / S.S. Mortazavi-Jahromi, M. Aslani, A. Mirshafiey // *Immunology Letters*. – 2020. – Vol. 227. – P. 8-27. – DOI 10.1016/j.imlet.2020.07.008.
161. Müller J.A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas / J.A. Müller, R. Groß, C. Conzelmann, [et al.] // *Nature Metabolism*. – 2021. – Vol. 3, No. 2. – P. 149-165. – DOI 10.1038/s42255-021-00347-1.
162. Muromoto, R. Current understanding of the role of tyrosine kinase 2 signaling in immune responses / R. Muromoto, K. Oritani, T. Matsuda // *World Journal of Biological Chemistry*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 1-14. – DOI 10.4331/wjbc.v13.i1.1.
163. Nagarajan, R. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Nagarajan, Y. Krishnamoorthy, S. Rajaa, V.S. Hariharan // *Preventing Chronic Disease*. – 2022. – Vol. 19. – P. E53. – DOI 10.5888/pcd19.210228.

164. Nain M. High-density lipoproteins may play a crucial role in COVID-19 / M. Nain, A. Gupta, S. Malhotra, [et al.] // *Virology Journal*. – 2022. – Vol. 19, No. 1. – P. 135. – DOI: 10.1186/s12985-022-01865-4.
165. Nanda P. Genome Scale-Differential Flux Analysis Reveals Deregulation of Lung Cell Metabolism on SARS-CoV-2 Infection / P. Nanda, A. Ghosh // *PLOS Computational Biology*. – 2021. – Vol. 17, No. 5. – P. e1008860. – DOI 10.1371/journal.pcbi.1008860.
166. NCBI Resource Coordinators. Database resources of the National Center for Biotechnology Information // *Nucleic Acids Research*. – 2016. – Vol. 44, № D1. – P. D7-D19. – DOI 10.1093/nar/gkv1290.
167. Nebert D.W. Clinical importance of the cytochromes P450 / D.W. Nebert, D.W. Russell // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 360, No. 9340. – P. 1155-1162. – DOI 10.1016/S0140-6736(02)11203-7.
168. Nelson, D.R. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes / D.R. Nelson, D.C. Zeldin, S.M. Hoffman [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2004. – Vol. 14, № 1. – P. 1-18. – DOI 10.1097/00008571-200401000-00001.
169. Ngo T.H. Genetic association of microRNA-146a polymorphisms with the severity of coronary artery lesions in acute myocardial infarction / T.H. Ngo, C.Q. Ho, S.K. Tran // *PLOS ONE*. – 2025. – Vol. 20, No. 12. – P. e0339345. – DOI 10.1371/journal.pone.0339345.
170. Nhung, V.P. Host Genetic Risk Factors Associated with COVID-19 Susceptibility and Severity in Vietnamese / V.P. Nhung, N.D. Ton, T.T.B. Ngoc [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13, № 10. – P. 1884. – DOI 10.3390/genes13101884.
171. Nigatu, B.Z. Prevalence of comorbidities and their association with disease severity and mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / B.Z. Nigatu, N.T. Dessie // *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. – 2025. – Vol. 15. – P. 26335565251371256. – DOI 10.1177/26335565251371256.
172. Nilsson-Payant B.E. The NF- κ B Transcriptional Footprint Is Essential for SARS-CoV-2 Replication / B.E. Nilsson-Payant, S. Uhl, A. Grimont, [et al.] // *Journal of Virology*. – 2021. – Vol. 95, No. 23. – P. e0125721. – DOI 10.1128/JVI.01257-21.
173. Nlandu Y. Kidney damage associated with COVID-19: from the acute to the chronic phase / Y. Nlandu, E.K. Tannor, T. Bafemika, J.R. Makulo // *Renal Failure*. – 2024. – Vol. 46, No. 1. – P. 2316885. – DOI 10.1080/0886022X.2024.2316885.
174. Omura, T. Mitochondrial P450s // *Chemico-Biological Interactions*. – 2006. – Vol. 163, № 1-2. – P. 86-93. – DOI 10.1016/j.cbi.2006.06.008.

175. O'Shea J.J. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease / J.J. O'Shea, R. Plenge // *Immunity*. – 2012. – Vol. 36, No. 4. – P. 542-550. – DOI 10.1016/j.immuni.2012.03.014.
176. Ovsyannikova I.G. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity / I.G. Ovsyannikova, I.H. Haralambieva, S.N. Crooke, [et al.] // *Immunological Reviews*. – 2020. – Vol. 296, No. 1. – P. 205-219. – DOI: 10.1111/imr.12897.
177. Pairo-Castineira, E. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 / E. Pairo-Castineira, S. Clohisey, L. Klaric et al. // *Nature*. – 2021. – Vol. 591, № 7848. – P. 92-98. – DOI 10.1038/s41586-020-03065-y.
178. Pankratz, F. MicroRNA-155 Exerts Cell-Specific Anti-angiogenic but Proarteriogenic Effects During Adaptive Neovascularization / F. Pankratz, C. B. [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 18. – P. 1575-1589. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014579.
179. Paranga TG, Mitu I, Pavel-Tanasa M, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Exploring IL-6 Signaling and Cytokine-Microbiome Interactions as Emerging Therapeutic Approaches. **Int J Mol Sci**. 2024;25(21):11411. Published 2024 Oct 24. doi:10.3390/ijms252111411.
180. Patil P. Molecular Insights on the Possible Role of Annexin A2 in COVID-19 Pathogenesis and Post-Infection Complications / P. Patil, P. Shetty, N. Kuriakose, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, No. 20. – P. 11028. – DOI 10.3390/ijms222011028.
181. Pawlik A. IL-6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis / A. Pawlik, J. Wrzesniewska, M. Florezak, [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2005. – Vol. 34, No. 2. – P. 109-113. – DOI 10.1080/03009740510026373.
182. Peckham, H. Male sex identified as a risk factor for severe COVID-19 outcomes: A meta-analysis / H. Peckham, N.M. de Grujter, C. Raine [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 6317. – DOI 10.1038/s41467-020-19741-6.
183. Peng, L. Epigenetic regulation of drug metabolism and transport / L. Peng, X. Zhong // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 106-112. – DOI 10.1016/j.apsb.2015.01.002.
184. Perricone C. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy / C. Perricone, R. Bartoloni, G. Bistoni, [et al.] // *Immunologic Research*. – 2020. – Vol. 68, No. 4. – P. 213-224. – DOI 10.1007/s12026-020-09145-5.

185. Pieri, M. Alterations in circulating miR levels after infection with SARS-CoV-2 could contribute to the Development of Cardiovascular diseases: what we know so far / M. Pieri, E. P. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2380. – DOI 10.3390/ijms24032380.
186. Planas, D. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization / D. Planas, T. Bruel, L. Grzelak [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 596, № 7871. – P. 276-280. – DOI 10.1038/s41586-021-03777-9.
187. Platanias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling / L.C. Platanias // *Nature Reviews Immunology*. – 2005. – Vol. 5, No. 5. – P. 375-386. – DOI: 10.1038/nri1604.
188. Popkin, B.M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships / B.M. Popkin, S. Du, W.D. Green [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. e13128. – DOI 10.1111/obr.13128.
189. Pratt V.M. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy / V.M. Pratt, L.H. Cavallari, A.L. Del Tredici, [et al.] // *The Journal of Molecular Diagnostics*. – 2021. – Vol. 23, No. 9. – P. 1047-1064. – DOI 10.1016/j.jmoldx.2021.05.013.
190. Pratt V.M. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase / V.M. Pratt, L.H. Cavallari, M.L. Fulmer, [et al.] // *The Journal of Molecular Diagnostics*. – 2023. – Vol. 25, No. 9. – P. 619-629. – DOI 10.1016/j.jmoldx.2023.06.008.
191. Qin C. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71, No. 15. – P. 762-768. – DOI 10.1093/cid/ciaa248.
192. Qiu D. COVID-19 Infection, Drugs, and Liver Injury / D. Qiu, W. Cao, Y. Zhang, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, No. 20. – P. 7228. – DOI 10.3390/jcm14207228.

193. Ragab, D. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far / D. Ragab, H. Salah Eldin, M. Taeimah [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1446. – DOI 10.3389/fimmu.2020.01446.
194. Razavi A. Association of IFNAR2 and TYK2 with COVID-19 pathology: current and future / A. Razavi, M. Raei, K. Shirato // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1462628. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1462628.
195. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis / RECOVERY Collaborative Group // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 400, No. 10349. – P. 359-368. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. (Erratum in: *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, No. 10358. – P. 1102. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01866-9.)
196. Remap-Cap Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 16. – P. 1491-1502. – DOI 10.1056/NEJMoa2100433.
197. Richardson, S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 20. – P. 2052-2059. – DOI 10.1001/jama.2020.6775.
198. Riffi R. Pharmacogenetics of Carbamazepine: A Systematic Review on CYP3A4 and CYP3A5 Polymorphisms / R. Riffi, W. Boughrara, A. Chentouf, [et al.] // *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. – 2024. – Vol. 23, No. 12. – P. 1463-1473. – DOI 10.2174/0118715273298953240529100325.
199. Ritchie M.D. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer / M.D. Ritchie, L.W. Hahn, N. Roodi, [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2001. – Vol. 69, No. 1. – P. 138-147. – DOI 10.1086/321276.
200. Rodriguez S. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies / S. Rodriguez, T.R. Gaunt, I.N.M. Day // *American Journal of Epidemiology*. – 2009. – Vol. 169, No. 4. – P. 505-514. – DOI: 10.1093/aje/kwn359.
201. Roingeard, P. The double-membrane vesicle (DMV): a virus-induced organelle dedicated to the replication of SARS-CoV-2 and other positive-sense single-stranded RNA viruses / P. Roingeard, S. Eymieux, J. Burlaud-Gaillard, C. Hourieux, R. Patient, E. Blanchard // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2022. – Vol. 79, № 8. – P. 425. – DOI 10.1007/s00018-022-04469-x.

202. Ronco C. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 / C. Ronco, T. Reis, F. Husain-Syed // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, No. 7. – P. 738-742. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.
203. Rosa-Baez, C. GWAS in COVID-19 and systemic sclerosis reveals novel genes implicated in fibrotic and inflammation pathways / C. Rosa-Baez, G. Borrego-Yaniz, I. Rodriguez-Martin [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2025. – Vol. 64, № 6. – P. 4022-4031. – DOI 10.1093/rheumatology/keaf028.
204. Ruscitti P. Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome / P. Ruscitti, O. Berardicurti, P. Di Benedetto, [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, No. 6. – P. 1943. – DOI 10.3390/jcm9061943.
205. Saadh M.J. Exosomal non-coding RNAs: gatekeepers of inflammation in autoimmune disease / M.J. Saadh, O.Q.B. Allela, A.F. Al-Hussainy, [et al.] // *Journal of Inflammation*. – 2025. – Vol. 22. – P. 18. – DOI 10.1186/s12950-025-00443-z.
206. Saba R. MicroRNA-146a: A Dominant, Negative Regulator of the Innate Immune Response / R. Saba, D.L. Sorensen, S.A. Booth // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 578. – DOI 10.3389/fimmu.2014.00578.
207. Sachse C. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences / C. Sachse, J. Brockmöller, S. Bauer, I. Roots // *American Journal of Human Genetics*. – 1997. – Vol. 60, No. 2. – P. 284-295. – PMID 9012401.
208. Salnikova, L.E. Functional polymorphisms in the CYP1A1, ACE, and IL-6 genes contribute to susceptibility to community-acquired and nosocomial pneumonia / L.E. Salnikova, T.V. Smelaya, V.V. Moroz, A.M. Golubev, A.V. Rubanovich // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2013a. – Vol. 17, № 6. – P. e433-e442. – DOI 10.1016/j.ijid.2013.01.005.
209. Salnikova, L.E. Host genetic risk factors for community-acquired pneumonia / L.E. Salnikova, T.V. Smelaya, V.V. Moroz, A.M. Golubev, A.V. Rubanovich // *Gene*. – 2013b. – Vol. 518, № 2. – P. 449-456. – DOI 10.1016/j.gene.2012.10.027.
210. Sattar, N. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms / N. Sattar, I.B. McInnes, J.J.V. McMurray // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 1. – P. 4-6. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
211. Saul S. Anticancer pan-ErbB inhibitors reduce inflammation and tissue injury and exert broad-spectrum antiviral effects / S. Saul, M. Karim, L. Ghita, [et al.] // *Journal of*

Clinical Investigation. – 2023. – Vol. 133, No. 19. – P. e169510. – DOI 10.1172/JCI169510.

212. Saviano A. Intestinal Damage, Inflammation and Microbiota Alteration during COVID-19 Infection / A. Saviano, M. Brigida, C. Petruzzello, [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 4. – P. 1014. – DOI 10.3390/biomedicines11041014.

213. Scherger, S.J. Decoding COVID-19: phenotypes and the pursuit of precision medicine / S.J. Scherger, C.A. Gomez, A. Abbas, A.C. Kalil // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2026. – Vol. 32, № 2. – P. 251-259. – DOI 10.1016/j.cmi.2025.08.028.

214. Schindler C. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines / C. Schindler, D.E. Levy, T. Decker // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, No. 28. – P. 20059-20063. – DOI 10.1074/jbc.R700016200.

215. Schlesinger S. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis / S. Schlesinger, A. Lang, N. Christodoulou, [et al.] // *Diabetologia*. – 2023. – Vol. 66, No. 8. – P. 1395-1412. – DOI: 10.1007/s00125-023-05928-1.

216. Sette A. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 / A. Sette, S. Crotty // *Cell*. – 2021. – Vol. 184, No. 4. – P. 861-880. – DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007.

217. Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 16. – P. 1522-1534. – DOI 10.1056/NEJMoa2020283.

218. Shang, Y. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19-Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Shang, C. Pan, X. Yang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, № 4. – P. 890-899. – DOI 10.2337/dc22-1942.

219. Silva M.J.A. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review / M.J.A. Silva, L.R. Ribeiro, M.I.M. Gouveia, [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, No. 2. – P. 553. – DOI 10.3390/v15020553.

220. Smail S.W. Decoding the intricacies: a comprehensive analysis of microRNAs in the pathogenesis, diagnosis, prognosis and therapeutic strategies for COVID-19 / S.W. Smail, S.M. Hirmiz, A.A. Ahmed, [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1430974. – DOI: 10.3389/fmed.2024.1430974.

221. Smeets T.J.L. Hyperinflammation Reduces Midazolam Metabolism in Critically Ill Adults with COVID-19 / T.J.L. Smeets, A.J. Valkenburg, M. van der Jagt, [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2022. – Vol. 61, No. 7. – P. 973-983. – DOI 10.1007/s40262-022-01122-5.
222. Soltane R. A Comparative Analysis of MicroRNA Expression in Mild, Moderate, and Severe COVID-19: Insights from Urine, Serum, and Nasopharyngeal Samples / R. Soltane, N. Almulla, A. Alasiri, [et al.] // *Biomolecules*. – 2023. – Vol. 13, No. 12. – P. 1681. – DOI 10.3390/biom13121681.
223. Sprenkle N.T. MicroRNAs in Macrophages: Regulators of Activation and Function / N.T. Sprenkle, C.H. Serezani, H.H. Pua // *Journal of Immunology*. – 2023. – Vol. 210, No. 4. – P. 359-368. – DOI 10.4049/jimmunol.2200467.
224. Stader F. Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Investigate the Impact of the Cytokine Storm on CYP3A Drug Pharmacokinetics in COVID-19 Patients / F. Stader, M. Battegay, P. Sendi, C. Marzolini // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 111, No. 3. – P. 579-584. – DOI 10.1002/cpt.2402.
225. Sterlin D. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 / D. Sterlin, A. Mathian, M. Miyara, [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 13, No. 577. – P. eabd2223. – DOI: 10.1126/scitranslmed.abd2223.
226. Stipp, M.C. Involvement of Cytochrome P450 Enzymes in Inflammation and Cancer: a Review / M.C. Stipp, A. Acco // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2021. – Vol. 87, № 3. – P. 295-309. – DOI 10.1007/s00280-020-04181-2.
227. Stokes, E.K. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020 / E.K. Stokes, L.D. Zambrano, K.N. Anderson, E.P. Marder, K.M. Raz, S. El Burai Felix, Y. Tie, K.E. Fullerton // *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – Vol. 69, № 24. – P. 759-765. – DOI 10.15585/mmwr.mm6924e2.
228. Sudre, C.H. Attributes and predictors of long COVID / C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 626-631. – DOI 10.1038/s41591-021-01292-y.
229. Świechowski, R. Estimation of CYP3A4*1B single nucleotide polymorphism in patients with recurrent Major Depressive Disorder / R. Świechowski, A. Jeleń, M. Mirowski [et al.] // *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. e669. – DOI 10.1002/mgg3.669.
230. Taganov K.D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses / K.D. Taganov, M.P. Boldin,

K.J. Chang, D. Baltimore // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103, No. 33. – P. 12481-12486. – DOI 10.1073/pnas.0605298103.

231. Takahashi T. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies / T. Takahashi, J.A. Luzum, M.R. Nicol, P.A. Jacobson // *npj Genomic Medicine*. – 2020. – Vol. 5. – P. 35. – DOI 10.1038/s41525-020-00143-y.

232. Takahashi, T. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes / T. Takahashi, M.K. Ellingson, P. Wong [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 588, № 7837. – P. 315-320. – DOI 10.1038/s41586-020-2700-3.

233. Talwar, P. Genetic contribution of CYP1A1 variant on treatment outcome in epilepsy patients / P. Talwar, N. Kanojia, S. Mahendru [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2017. – Vol. 17, № 3. – P. 242-251. – DOI 10.1038/tpj.2016.1.

234. Tamimi, H. Confusion between the different morphisms of the nucleotide in TYK2 with the code-19 / H. Tamimi, F. Forouzesh, P. Rahimi // *Persian Journal of Science*. – 2024. – Vol. 21, № 3. – P. 64-72.

235. Tanaka T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2014. – Vol. 6, No. 10. – P. a016295. – DOI 10.1101/cshperspect.a016295.

236. Terry C.F. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation / C.F. Terry, V. Loukaci, F.R. Green // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, No. 24. – P. 18138-18144.

237. Thorn, C.F. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2 / C.F. Thorn, E. Aklillu, T.E. Klein, R.B. Altman // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 73-77. – DOI 10.1097/FPC.0b013e32834c6efd.

238. Thwaites, R.S. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19 / R.S. Thwaites, A. Sanchez Sevilla Uruchurtu, M.K. Siggins [et al.] // *Science Immunology*. – 2021. – Vol. 6, № 57. – P. eabg9873. – DOI 10.1126/sciimmunol.abg9873.

239. Timofeeva M.N. CYP450 polymorphisms as risk factors for early-onset lung cancer: gender-specific differences / M.N. Timofeeva, S. Kropp, W. Sauter, [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 30, No. 7. – P. 1161-1169. – DOI 10.1093/carcin/bgp102.

240. Trimarco, J.D. TMEM41B is a host factor required for the replication of diverse coronaviruses including SARS-CoV-2 / J.D. Trimarco, B.E. Heaton, R.R. Chaparian, K.N. Burke, R.A. Binder, G.C. Gray, C.M. Smith, V.D. Menachery, N.S. Heaton // *PLoS Pathogens*. – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. e1009599. – DOI 10.1371/journal.ppat.1009599.

241. Tsiogka, A. The JAK/STAT pathway and its selective inhibition in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review / A. Tsiogka, M. Kyriazopoulou, G. Kontochristopoulos [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 4431. – DOI 10.3390/jcm11154431.
242. Twohig, K.A. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study / K.A. Twohig, T. Nyberg, A. Zaidi [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 35-42. – DOI 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
243. Velavan, T.P. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity / T.P. Velavan, S.R. Pallerla, J. Rüter, C.G. Meyer // *EBioMedicine*. – 2021. – Vol. 72. – P. 103629. – DOI 10.1016/j.ebiom.2021.103629.
244. Verma A. A Phenome-Wide Association Study of genes associated with COVID-19 severity reveals shared genetics with complex diseases in the Million Veteran Program / A. Verma, N.L. Tsao, L.O. Thomann, [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2022. – Vol. 18, No. 4. – P. e1010113. – DOI: 10.1371/journal.pgen.1010113.
245. Viana, R. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa / R. Viana, S. Moyo, D.G. Amoako [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 603, № 7902. – P. 679-686. – DOI 10.1038/s41586-022-04411-y.
246. Vickers K.C. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins / K.C. Vickers, B.T. Palmisano, B.M. Shoucri, [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2011. – Vol. 13, No. 4. – P. 423-433. – DOI 10.1038/ncb2210.
247. Wang G. The Role of Cytochrome P450 Enzymes in COVID-19 Pathogenesis and Therapy / G. Wang, B. Xiao, J. Deng, [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 791922. – DOI 10.3389/fphar.2022.791922.
248. Wang, W. Non-coding RNAs: Master regulators of inflammasomes in inflammatory diseases / W. Wang, X. Zhang, Z. Li [et al.] // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 5023-5050. – DOI 10.2147/JIR.S328778.
249. Wang, Y. COVID-19 and Systemic Lupus Erythematosus genetics: A balance between autoimmune disease risk and protection against infection / Y. Wang. – London, 2024. – 194 p. – Doctoral thesis / King's College London.
250. Wang Y. COVID-19 and systemic lupus erythematosus genetics: A balance between autoimmune disease risk and protection against infection / Y. Wang, S. Guga, K. Wu, [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2022. – Vol. 18, No. 11. – P. e1010253. – DOI: 10.1371/journal.pgen.1010253.

251. Wang, Y. NAFLD was independently associated with severe COVID-19 among younger patients rather than older patients: A meta-analysis / Y. Wang, Y. Wang, G. Duan, H. Yang // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 78, № 4. – P. e136-e139. – DOI 10.1016/j.jhep.2022.10.009.
252. Ward A.J. The pathobiology of splicing / A.J. Ward, T.A. Cooper // *The Journal of Pathology*. – 2010. – Vol. 220, No. 2. – P. 152-163. – DOI 10.1002/path.2649.
253. Waring, R.H. Cytochrome P450: genotype to phenotype // *Xenobiotica*. – 2020. – Vol. 50, № 1. – P. 9-18. – DOI 10.1080/00498254.2019.1648911.
254. Wiersinga, W.J. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review / W.J. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng, S.J. Peacock, H.C. Prescott // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782-793. – DOI 10.1001/jama.2020.12839.
255. Williamson, E.J. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584, № 7821. – P. 430-436. – DOI 10.1038/s41586-020-2521-4.
256. Wing P.A.C. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells / P.A.C. Wing, T.P. Keeley, X. Zhuang, [et al.] // *Cell Reports*. – 2021. – Vol. 35, No. 3. – P. 109020. – DOI 10.1016/j.celrep.2021.109020.
257. Woo P. IL-6 polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research? / P. Woo, S.E. Humphries // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 123, No. 4. – P. 1413-1414. – DOI 10.1172/JCI67221.
258. World Health Organization <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?ysclid=mqve4tsvru547658701>>
259. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242. – DOI 10.1001/jama.2020.2648.
260. Xu Z. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, No. 4. – P. 420-422. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
261. Yamada T. Innate immune recognition against SARS-CoV-2 / T. Yamada, A. Taakaoka // *Inflammation and Regeneration*. – 2023. – Vol. 43. – P. 7. – DOI 10.1186/s41232-023-00259-5.

262. Yang, J. Prevalence of comorbidities and its effects in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 94. – P. 91-95. – DOI 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
263. Yaron T.M. Host protein kinases required for SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphorylation and viral replication / T.M. Yaron, B.E. Heaton, T.M. Levy, [et al.] // *Science Signaling*. – 2022. – Vol. 15, No. 757. – P. eabm0808. – DOI 10.1126/scisignal.abm0808.
264. Yip, J.Q. The role of inflammatory gene polymorphisms in severe COVID-19: a review / J.Q. Yip, A. Oo, Y.L. Ng, K.L. Chin, K.K. Tan, J.J.H. Chu, S. AbuBakar, N. Zainal // *Virology Journal*. – 2024. – Vol. 21. – P. 327. – DOI 10.1186/s12985-024-02597-3.
265. Zabihi Rizi, F. TYK2 single-nucleotide variants associated with the severity of COVID-19 disease / F. Zabihi Rizi, A. Ghorbani, P. Zahtab, N. Naderi Darbaghshahi, N. Ataee, P. Pourhamzeh, B. Hamzei, N. Fattahi Dolatabadi, A. Zamani, M. Hooshmand // *Archives of Virology*. – 2023. – Vol. 168. – P. 119. – DOI 10.1007/s00705-023-05729-2.
266. Zanger U.M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation / U.M. Zanger, M. Schwab // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 138, No. 1. – P. 103-141. – DOI 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
267. Zhang S. SARS-CoV-2 virus NSP14 Impairs NRF2/HMOX1 activation by targeting Sirtuin 1 / S. Zhang, J. Wang, L. Wang, [et al.] // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2022. – Vol. 19, No. 8. – P. 872-882. – DOI 10.1038/s41423-022-00887-w.
268. Zhang Y.Y. SARS-CoV-2 hijacks macropinocytosis to facilitate its entry and promote viral spike-mediated cell-to-cell fusion / Y.Y. Zhang, R. Liang, S.J. Wang, [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2022. – Vol. 298, No. 11. – P. 102511. – DOI 10.1016/j.jbc.2022.102511.
269. Zheng T. Laboratory Predictors of COVID-19 Mortality: A Retrospective Analysis from Tongji Hospital in Wuhan / T. Zheng, X. Liu, Y. Wei, [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6687412. – DOI 10.1155/2021/6687412.
270. Zheng Y. CYP3A4*1B Polymorphism and Cancer Risk: A Meta-Analysis Based on 55 Case-control Studies / Y. Zheng, Y. Xu, B.Y. Zhou, [et al.] // *Annals of Clinical & Laboratory Science*. – 2018. – Vol. 48, No. 4. – P. 538-545. – PMID 30143500.
271. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du, [et al.]

// The Lancet. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1054-1062. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

272. Zhou S.F. Insights into the Substrate Specificity, Inhibitors, Regulation, and Polymorphisms and the Clinical Impact of Human Cytochrome P450 1A2 / S.F. Zhou, L.P. Yang, Z.W. Zhou, [et al.] // The AAPS Journal. – 2009. – Vol. 11, No. 3. – P. 481-494. – DOI 10.1208/s12248-009-9127-y.

273. Zhou W. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia / W. Zhou, S. Ye, W. Wang, [et al.] // Journal of Diabetes Research. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3918723. – DOI 10.1155/2020/3918723.

274. Zhou, Y. The genetic landscape of major drug metabolizing cytochrome P450 genes—an updated analysis of population-scale sequencing data / Y. Zhou, V.M. Lauschke // The Pharmacogenomics Journal. – 2022. – Vol. 22, № 5-6. – P. 284-293. – DOI 10.1038/s41397-022-00288-2.

275. Zhou Y. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects / Y. Zhou, M. Ingelman-Sundberg, V.M. Lauschke // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2017. – Vol. 102, No. 4. – P. 688-700. – DOI 10.1002/cpt.690.

276. Zhu L. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes / L. Zhu, Z.G. She, X. Cheng, [et al.] // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 31, No. 6. – P. 1068-1077.e3. – DOI 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

277. Zoler, E. Promiscuous Janus kinase binding to cytokine receptors modulates signaling efficiencies and contributes to cytokine pleiotropy / E. Zoler, T. Meyer, J. Sotolongo Bellón [et al.] // Science Signaling. – 2024. – Vol. 17, № 863. – P. eadl1892. – DOI 10.1126/scisignal.adl1892.